

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Programa de doctorado:

Biomedicina

Título de la tesis

Combinación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistólica para mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca: resultados del Registro RICA

Combining heart rate and systolic blood pressure to improve risk stratification in older patients with heart failure: Findings from the RICA Registry

Director

Dr. Manuel Montero Pérez - Barquero

Autor de la tesis

Justo Sánchez Gil

Fecha de depósito tesis en el Idep:

Junio de 2020

TITULO: COMBINACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y DE LA PRESIÓN
ARTERIAL SISTOLICA PARA MEJORAR LA ESTRATIFICACION DEL
RIESGO DE LOS PACIENTES ANCIANOS CON INSUFICIENCIA
CARDIACA: RESULTADOS DEL REGISTRO RICA

AUTOR: *Justo Sánchez Gil*

© Edita: UCOPress. 2020
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>
ucopress@uco.es



TITULO DE LA TESIS: COMBINACIÓN DE FRECUENCIA CARDIACA Y DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA PARA MEJORAR LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LOS PACIENTES ANCIANOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA: RESULTADOS DEL REGISTRO RICA

DOCTORANDO: JUSTO SÁNCHEZ GIL

INFORME RAZONADO DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. Manuel Montero Pérez Barquero, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba, Profesor Asociado. Acreditado por la ANECA como Profesor Titular de Medicina. Jefe de Sección de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

El proyecto de Tesis Doctoral presentado aquí, trata sobre la estratificación de los pacientes con insuficiencia cardiaca recogidos en el registro RICA. De este trabajo ha derivado una publicación en revista internacional situada en el primer cuartil de las revistas de Cardiología (publicada en 2016 online). Además, dicho estudio fue galardonado con el Premio López Laguna en el XXXI Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna celebrado en 2015 y fue presentado como comunicación oral en el congreso europeo de Insuficiencia Cardiaca, celebrado en Sevilla en mayo de 2015. Por todo ello, considero que el presente proyecto de Tesis Doctoral reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor por la Universidad de Córdoba.

Por ello, se autoriza la presentación de la Tesis Doctoral.

Córdoba, 20 de Marzo de 2020

Firma del director

Fdo.: Manuel Montero Pérez-Barquero

Resumen

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública de primer orden, con una mortalidad a los 5 años superior a la de las neoplasias más frecuentes y con un coste económico que llega a suponer el 10% del gasto en sanidad de una comunidad, principalmente por los ingresos hospitalarios que conlleva. La fisiopatología es compleja, conduciendo a un mismo síndrome a través de varias vías y con mucho camino aún por recorrer desde el punto de vista tanto de su comprensión como de su tratamiento. Debido a su elevada mortalidad han sido múltiples los intentos de establecer sistemas de estratificación con el objeto de conocer la población más vulnerable y los factores de riesgo que puedan precipitar descompensaciones y se asocien una mayor mortalidad. Muchos son sistemas complejos, siendo la mayoría únicamente válidos para insuficiencias cardíacas con fracción de eyección deprimida, acotando realmente la aplicabilidad de estas escalas. Nuestro estudio, ha demostrado capacidad de predicción de mortalidad para una población mayor, únicamente usando dos variables clínicas y distribuyéndolas de manera que se originan 3 grupos de riesgo en los que estratificar a los pacientes. Este sistema permite, por su simplicidad, implementarlo en consultas de Atención Primaria, Cardiología y Medicina Interna pudiendo repercutir en una mejoría asistencial.

Summary

Heart failure is a first order problem of public health, with a five years mortality higher than most common cancer and with an economic impact that is about ten percent in the health budget mainly by the hospital admissions. The physiopathology is complex and numerous ways drive to a same syndrom, still we have a lot of research about it. Because of the high mortality there are many attempts to find a way to stratificate the patients trying to know which are the causes of their descompensations and find the patients in risk of higher mortality. Many systems are so much complex and restricted only for heart failure with reduced eyection fraction. Our study has demonstrated to be able to predict the mortality for an elderly population, only using two clinical variables and arranging them to obtain three groups of risk. Our method allows, throught this simplicity, be applicated to Primary Care, Cardiology and Internal Medicine with an important influence in the attention and the possibility of ameliorate it.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Definición	13
1.2. Clasificación	13
1.3. Epidemiología	14
1.3.1. Incidencia	14
1.3.2. Prevalencia	15
1.3.3. Incidencia y prevalencia en España.....	18
1.3.4. Mortalidad.....	20
1.3.5. Costes sanitarios.....	23
1.4. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.....	26
1.4.1. Sobrecarga y adaptación hemodinámica.....	27
1.4.2. Congestión sistémica.....	29
1.4.3. Sistemas neurohormonales y péptidos natriuréticos.....	31
1.4.4. Inflamación y estrés oxidativo.....	37
1.4.5. Remodelado ventricular patológico.....	44
1.4.6. Síndrome cardio-renal.....	49
1.5. Factores pronósticos.....	52
2. HIPÓTESIS	67
3. OBJETIVOS	71
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	75
4.1. Variables de estudio	76
4.2. Análisis estadístico.....	77
5. RESULTADOS	81
5.1. Descripción general de la población.....	81
5.2. Características antropométricas, antecedentes personales y comorbilidad de la población.....	81
5.3. Determinaciones analíticas.....	86
5.4. Tratamiento al alta	87
5.5. Mortalidad usando FC y PAS por separado	88
5.6. Mortalidad en los tres grupos combinando FC y PAS.....	88
5.7. Descripción y características antropométricas, antecedentes personales y comorbilidad de la población en ritmo sinusal	92
5.8. Determinaciones analíticas en la población en ritmo sinusal	95
5.9. Tratamiento al alta de pacientes en ritmo sinusal	96
5.10. Mortalidad en los grupos de riesgo combinando FC y PAS en pacientes con ritmo sinusal.....	97
6. DISCUSIÓN.....	103
6.1. Limitaciones	109
7. CONCLUSIONES	113
8. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	117
9. BIBLIOGRAFÍA.....	123
10. ANEXO	135

I. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome que comprende síntomas como disnea y astenia, que se acompaña de signos como la elevación de la presión venosa central, el edema periférico y crepitantes pulmonares a la auscultación. Este síndrome está causado por una alteración estructural o funcional del corazón que provoca una disminución del gasto cardiaco y/o un aumento de las presiones intracavitarias en reposo o durante el ejercicio (1).

1.2. Clasificación

La IC se ha clasificado clásicamente en dos grupos atendiendo a la función del ventrículo izquierdo, medido habitualmente por ecocardiografía (aunque también se puede usar Medicina Nuclear y Resonancia Magnética Nuclear), la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida o reducida (ICFER) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% y la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) con $FEVI \geq 45\%$. Con posterioridad a esta clasificación, se han modificado los umbrales y se ha añadido la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia (ICFEM), con FEVI 40-49%, quedando la ICFER con $FEVI < 40\%$ y la ICFEP con $FEVI \geq 50\%$.

1.3. Epidemiología

1.3.1. Incidencia

La IC es un problema de salud pública de primer orden con una incidencia de 5-10 casos/1000 habitantes y año. La incidencia aumenta con la edad, aunque como veremos, en algunos estudios se constata un aumento de la incidencia en grupos más jóvenes, pero siempre siendo inferior a los más añosos, es decir, se recortan un poco las diferencias. El estudio danés de Christiansen et al. (2) reveló un incremento de un 50% de IC en pacientes menores de 50 años pasando de una incidencia del 3% en 1995 al 6% en 2012. Esto contrasta con una tendencia a la reducción (tasa anual de incidencia de 10000 personas-año) en pacientes mayores de 50, independientemente del sexo, del grupo de IC (ICFER/ICFEP) y persisten incluso tras el ajuste por factores de riesgo conocidos. Concretamente comparan la incidencia en 1995 frente a 2012 y en cifras y por grupos de edad, obtienen una reducción de 164 a 115 en pacientes mayores de 74 años, 63 frente a 35 en pacientes de 65-74 años y 20 frente a 17 en personas de 55-64 años, mientras que en los grupos de edad más jóvenes la tasa aumentó de un 0.4 frente a 0.7 en pacientes de 18-34 años, 1.3 frente a 2 en individuos de 35-44 años y 5 frente a 6.4 en personas de 45-54 años. Esta reducción está en la misma línea de otros estudios similares en los que analizan también la diferencia en la incidencia de ambos grupos de IC, resultando en una reducción más importante de los pacientes con ICFER pero sin reducción en la mortalidad, siendo esto achacable al peso de las causas no cardiovasculares (3). Otros estudios observan también un descenso importante en la incidencia ajustada por edad. En el estudio de Yeung et al. (4) este descenso es del 37% (un 3% anual desde el inicio de la recogida de datos en 1997) aunque sin mejorar la mortalidad, planteando que esto se puede deber a los esfuerzos tomados en la década previa para luchar contra los factores de riesgo cardiovascular e inciden en que el repunte de diabetes y obesidad en pacientes jóvenes repercutirá frenando este descenso haciendo que incluso pueda aumentar de nuevo, lo que estaría de acuerdo con lo observado en

el estudio de Christiansen ya comentado. En el estudio de Rotterdam (5), la incidencia aumentó desde 1.4/1000 personas-año en pacientes entre 55-59 años a 47.7/1000 personas-año en mayores de 90 años. Concluyen con la estimación de que uno de cada 3 individuos con 55 años, desarrollará IC a lo largo de su vida.

1.3.2.Prevalencia

La IC se encuentra presente en aproximadamente un 1-2% de los adultos menores de 70 años en los países occidentales y supera el 10% de prevalencia para los mayores de 70 años de edad. De esta manera por debajo de los 50 años es poco frecuente (aunque como hemos mencionado, la incidencia está aumentando). Sin embargo, por encima de esta edad, la incidencia y prevalencia aumentan progresivamente siendo más frecuente en las mujeres (6). La mayor parte de la información de la que disponemos sobre pacientes con IC está basada en poblaciones seleccionadas (ingresos hospitalarios, pacientes incluidos en unidades de IC, ensayos clínicos o pacientes con ICFER). Por tanto la epidemiología real no se conoce con exactitud aunque si se pueden establecer unos principios: la mortalidad es elevada y las hospitalizaciones son frecuentes y conllevan un pronóstico peor (7). Diferentes estudios recogen una prevalencia de ICFER del 30 – 70% en pacientes con IC (8-10).

La prevalencia y carga de factores de riesgo para la IC han cambiado en las últimas décadas. Lo más llamativo es que la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 han aumentado de forma importante en todo el mundo y de forma particular en pacientes jóvenes o de mediana edad. La mayor prevalencia de un estilo de vida no aconsejable (dieta perjudicial o sedentarismo) es especialmente elevada entre los adultos jóvenes lo cual podría conducir a una mayor carga de enfermedad cardiovascular en el futuro (11-13). En el estudio de Rosengren et al. (12) se establece una relación directa entre el riesgo de desarrollar IC y el Índice de Masa Corporal (IMC) (gráfico 1).

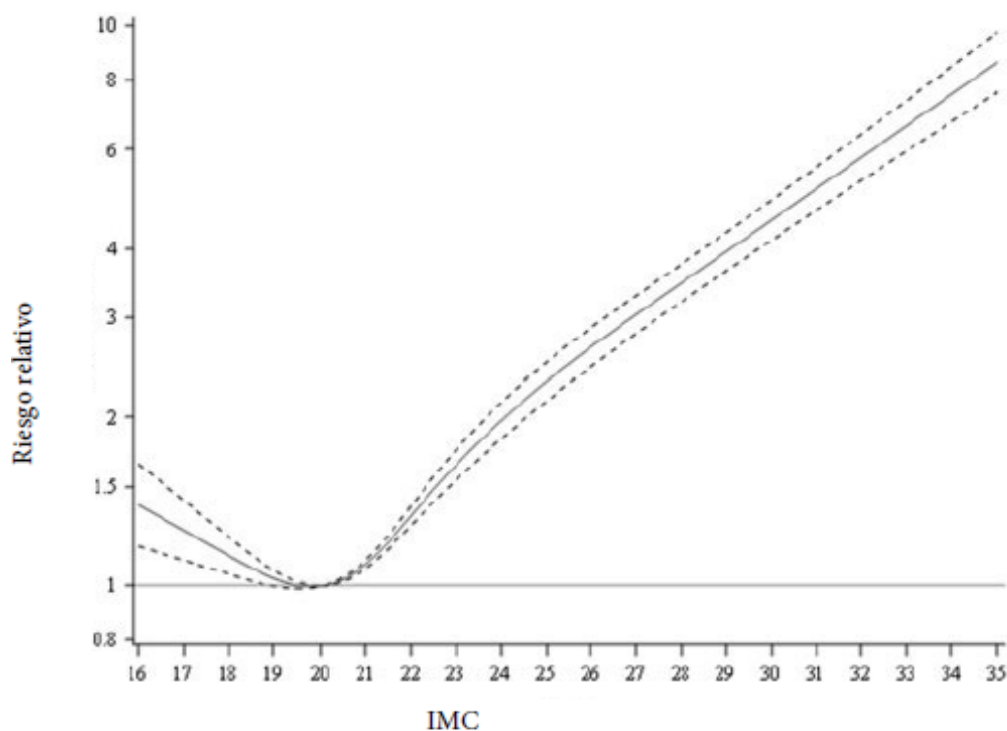


Gráfico 1. Asociación entre IMC y riesgo de ingreso por insuficiencia cardíaca como diagnóstico principal o secundario. Adaptado de Rosengren et al.

En este contexto se prevee que los pacientes diabéticos se dupliquen en el periodo 2000-2030 y con ello aumente la prevalencia de enfermedad cardiovascular un 10%. La mejora en los tratamientos para la hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica e hipertensión arterial han disminuido la mortalidad de la cardiopatía isquémica en pacientes de mediana edad y mayores (13, 14).

De manera global no está bien estudiado como estos cambios en los factores de riesgo pueden afectar la incidencia y la mortalidad asociada con la IC a lo largo de los años. En uno de los primeros grandes estudios sobre prevalencia de IC, llevado a cabo por Owan et al. (15) recogieron de forma prospectiva todos los pacientes ingresados en un hospital entre los años 1987 y 2001 que tuvieran el diagnóstico de IC. Un total de 6076 pacientes fueron recogidos de los cuales se obtuvo la FEVI de 4596 (un 76% de la muestra). De estos, un 53% presentaban ICFER y un 47% ICFEP. Observaron también que la proporción de pacientes con el diagnóstico de ICFEP se incrementaba con el tiempo, al igual que la proporción de pacientes con hipertensión arterial,

fibrilación auricular y diabetes mellitus. La supervivencia fue ligeramente mejor entre pacientes con fracción de eyección preservada (riesgo relativo de muerte 0,96; $p = 0,01$). La supervivencia mejoró con el tiempo para aquellos con fracción de eyección reducida pero no para aquellos con fracción de eyección preservada. Además, plantearon si las diferencias observadas se podrían deber a diferentes factores de riesgo cardiovascular concluyendo que la prevalencia de hipertensión arterial, fibrilación auricular y obesidad fue mayor en el grupo de pacientes con ICDEF (tabla1).

Características de pacientes con ICDEF / ICDEF				
Característica	ICDEF (n=2429)	ICDEF (n=2167)	P	Valor de p ajustado a edad
Edad	71.7 ± 12.1	74.4 ± 14.4	<0.001	-
Hombres (% pacientes)	65.4	44.3	<0.001	<0.001
Índice Masa Corporal (IMC)	28.6±7	29.7±7.8	0.002	0.17
Obesidad (%)	35.5	41.4	0.007	0.002
Hemoglobina al ingreso	12.5±2	11.8±2.1	<0.001	<0.001
Hipertensión (%)	48	62.7	<0.001	<0.001
Enfermedad coronaria (%)	63.7	52.9	<0.001	<0.001
Fibrilación auricular (%)	28.5	41.3	<0.001	<0.001
Diabetes (%)	34.3	33.1	0.42	0.61
FEVI	29±10	61±7	<0.001	-

Tabla 1. Características de la población estudiada. Modificado de Owan et al.

Al finalizar el estudio objetivaron un incremento de la prevalencia de IC-FEP en los pacientes ingresados entre las fechas de realización del estudio (de 1987 a 2001). La prevalencia de hipertensión arterial, fibrilación auricular y diabetes se incrementó, mientras que la enfermedad coronaria se mantuvo estable.

De manera más reciente, Farré et al. (16), refuerzan lo previamente expuesto, en un estudio de prevalencia con 88195 pacientes incluidos concluyeron que los pacientes mayores estuvieron infrarrepresentados en los ensayos clínicos y que estos soportaron una carga mucho mayor de comorbilidad que los pacientes más jóvenes, los cuales fueron los más representados en los estudios y seguidos por Cardiología.

En el estudio de Rotterdam de Bleumink et al. (5) con 7983 pacientes mayores de 55 años (una media de 74 años) se observa una prevalencia mayor en hombres que se incrementó desde un 0.9% en pacientes entre 55-64 años hasta un 17.4% para mayores de 85 años.

1.3.3. Incidencia y prevalencia en España

En España existen pocos estudios en referencia a la epidemiología de la IC y los que hay son bastante heterogéneos en cuanto a población estudiada y metodología. Hasta 2008 sólo se había realizado el estudio de Gallego-Catalán et al. (17) publicado en 1994 y realizado en el entorno de Atención Primaria. Dicho estudio mostró una prevalencia por grupos de edad de 4.5% para 65-74 años y 8.5% para pacientes mayores de 75 años. Respecto a la etiología estimaron que el 50.9% se debía a HTA, el 21.2% a cardiopatía isquémica, el 22.1 a valvulopatías y un 17.3% en los que no encontraron un origen claro. En un estudio de Cortina et al. (18) publicado en 2001 en una población de Asturias observaron una prevalencia de un 5%. En 2008 el estudio PRICE (Prevalencia de IC en España) de Anguita et al. (19) con 1776 personas que se llevó a cabo en el entorno de Atención Primaria con la colaboración de Cardiólogos, que

realizaron ecocardiografías a los pacientes que cumplían los criterios de Framingham y se concluyó que la prevalencia ponderada de IC era del 6.8%, similar en hombres y en mujeres. Por edades, la prevalencia alcanzó el 1.3% para pacientes comprendidos entre 45-54 años, el 5.5% entre 55-64 años, el 8% entre 65-74 años y el 16.1% en pacientes mayores de 75 años, resultados que demostraron un aumento con la edad. Igualmente y, de acuerdo con los estudios de otros países, refieren que la morbilidad no ha mejorado en probable relación con el envejecimiento de la población y la mayor carga de factores de riesgo cardiovascular que está presente en pacientes de mayor edad. En el estudio PRICE el 6.7% de los pacientes presentaba cardiopatía isquémica, el 14.1% diabetes mellitus, el 29.5% HTA, el 30.9% dislipemia y el 14.9% tabaquismo activo. En la medición de la FEVI observaron que aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba ICFER. Finalmente concluyeron que la prevalencia se multiplica por dos por cada década de edad. En 2013 Sayago et al. (20) revisaron las dos décadas previas para establecer las características epidemiológicas de la IC en nuestro país, concluyendo que las elevadas cifras de pacientes con IC vienen determinadas principalmente por el envejecimiento de la población (España se encuentra entre los países con la población más envejecida del mundo). Durante el periodo que abarca el estudio, la población mayor de 65 años se incrementó un 50%, mencionando de manera repetitiva que la mortalidad por IC apenas se ha modificado y que sólo en el grupo de pacientes con ICFER se ha reducido (gracias a las mejoras farmacológicas y no farmacológicas). Respecto a la incidencia (disponemos de pocos estudios en España) el estudio de Gomez-Soto et al. (21) concluye que la incidencia en la población estudiada (Cádiz) se incrementó en el periodo comprendido entre los años 2000 y 2007 de 296/100.000 personas-año en el año 2000 a 390/100.000 personas-año en 2007.

En España disponemos de varios registros de pacientes con IC que se pueden separar en dos perfiles clínicos. Por un lado, los pacientes atendidos en consultas de Cardiología, que suelen ser varones, más jóvenes y con ICFER (en la mayoría de los casos), los cuales se recogen en el registro BADAPIC. Por otro lado pacientes con IC seguidos en Atención Primaria se recogen en los

estudios CARDIOPRES, GALICAP y en el estudio de Galindo-Ortego et al. (22) en el que recoge pacientes de 21 Centros de Salud Catalanes y analiza sus características. En común, estos pacientes comparativamente con los del BADAPIC, son mayores, con más mujeres y con una mayor frecuencia de HTA, obesidad, insuficiencia renal, fibrilación auricular e ICPEP. Por último, tenemos el Registro de Insuficiencia Cardíaca para la mejora de la práctica clínica (RICA) de la Sociedad Española de Medicina Interna, actualmente en vigor y que sigue incorporando pacientes. Dicho registro está diseñado para estudiar las características, tratamiento y resultados en una muestra de pacientes hospitalizados con IC con el objetivo de evaluar indicadores de calidad asistencial e incorporar recomendaciones para la mejora de la práctica clínica.

1.3.4.Mortalidad

La IC es una patología con una mortalidad asociada muy elevada. En los registros de la European Society of Cardiology (ESC) se objetiva una mortalidad en el primer año de un 17.4 – 23.6% para la IC aguda (ICA) y de un 6.4 - 7.2% para la crónica (ICC), diferenciándose también en la tasa de ingresos hospitalarios, siendo mayor para la ICA (43.9%) que para la ICC (31.9%) durante un seguimiento de un año. El ingreso reciente (menos de un año), se considera un factor pronóstico negativo independientemente de la causa que motive dicho ingreso (16, 23-25). La mortalidad a los 30 días del ingreso, es superior para aquellos pacientes que ingresan por causa cardiovascular que para los que no lo hacen por este motivo. Sin embargo, la tasa de mortalidad posterior es similar para ambos grupos (26) y es mayor cuanto más añosa es la población a la que hagamos referencia, siendo de un 24% a los 60 años y alcanzando un 54% para pacientes de 80, en relación a mortalidad en 5 años (3). La IC tiene una tasa de hospitalización, mortalidad y años prematuros de vida perdidos similar a la que tienen que muchos tipos de cáncer (27). Gráfico 3.

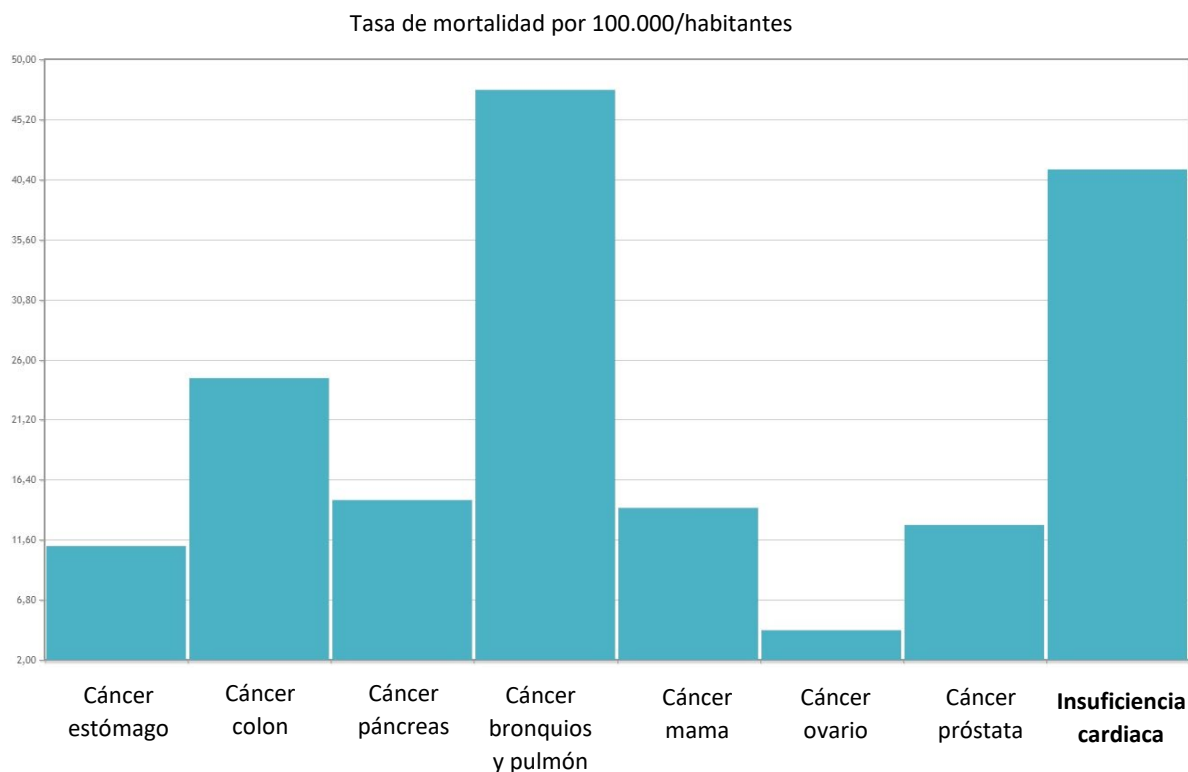


Gráfico 3. Tasas de mortalidad comparando los tumores malignos más frecuentes con la insuficiencia cardiaca. Tomada de INE 2019 (datos de 2017).

A pesar de un gran avance en terapia con betabloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina (IECA/ARA2), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), ivabradina, sacubitrilo/valsartán, serelaxina (28) y dispositivos implantables, estudios recientes confirman lo expuesto previamente y demuestran que la mortalidad en pacientes con IC se ha estancado desde los años 2000. Este hecho puede ser debido a que aunque se ha reducido la mortalidad en pacientes jóvenes y de edad media, se han incrementado los eventos no cardiovasculares (29). El estudio de Conrad et al. (30), que analiza una amplia población con reciente diagnóstico de IC, concluye apoyando lo expuesto previamente. Aunque la mortalidad de causa cardiovascular ha mejorado, en este estudio extienden también esta mejoría a personas mayores. El incremento de las causas de muerte no cardiovascular “compensa” estos avances terapéuticos, manteniendo en cifras

elevadas y sin cambios globales en mortalidad de pacientes con IC. Esta mortalidad es más sostenida en pacientes mayores, lo que pone en evidencia la importancia de la comorbilidad, fragilidad y senescencia como factores pronósticos incluso por encima de la disfunción cardíaca. Si lo traducimos en cifras, el 80% de los pacientes con IC presentan una importante comorbilidad y casi el 50% son mayores de 80 años en el momento del diagnóstico. Con respecto a España, el riesgo ajustado de mortalidad en pacientes con IC es de un 12.1% a los 30 días, un 28.8% al año y un 61.4% a los 4 años (21). Además, observaron que los pacientes con ICFER presentaban más mortalidad que los pacientes con ICPEP. Recientemente, Franco et al. (31) del registro RICA han publicado un estudio de mortalidad sobre 3550 pacientes con ICA. En este estudio se dividieron los pacientes en 2 grupos, según presentaran una ICA de novo o una descompensación de una IC crónica. El objetivo primario fue determinar si existían diferencias en características clínicas, tasa de reingresos y mortalidad al año entre ambos grupos. Observaron que los factores que se asociaban de forma independiente con una mayor mortalidad, presentaron una mayor comorbilidad global, un mayor deterioro de la función renal al ingreso y la prescripción de ARM al alta. Las tasas de reingreso y mortalidad se duplicaron en el grupo de IC crónica descompensada, lo que justifican por el hecho de que la IC es una patología progresiva que va aumentando su mortalidad a medida que avanza, de forma que llega al 50% a los 5 años. Además, los pacientes con IC presentan una evolución con ingresos hospitalarios cada vez más frecuentes y esto se asocia con una mayor mortalidad. Dos interesantes estudios (32, 33) realizados sobre amplias bases de datos (Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) con 39982 pacientes seleccionados y la ESC Heart Failure Long Term Registry con 9134 pacientes) intentaron determinar diferencias en los pronósticos en pacientes con ICPEP, ICFER y pacientes con ICPEM. La mortalidad en los tres grupos fue similar, siendo las muertes por causa cardiovascular más frecuentes en el grupo de la ICFER y las causas no cardiovasculares más frecuentes en los grupos de ICPEM e ICPEP. En el estudio de Shah et al. (33), con la base de datos GWTG-HF, la mortalidad es del 75% a los 5 años, significando una pérdida de entre 4 y 15 años

de vida respecto a la población general de los Estados Unidos. El estudio sobre la base de datos de la ESC, presenta datos de la mortalidad al año, siendo de manera global un 8.1%.

1.3.5. Costes sanitarios

Se estima que la IC requiere el 1-2% del presupuesto en sanidad de los países occidentales y como se ha expuesto previamente, el número de casos va a seguir aumentando. La mayoría de los estudios refieren que la carga de hospitalización por IC supone dos tercios del total de gasto de la IC (34-36). Sin embargo, muchos de estos estudios se realizan sobre pacientes con ICFER con ICA o en seguimiento en consultas de Cardiología. Ya hemos comentado la gran carga de comorbilidad que tienen los pacientes con IC y concretamente aquellos con ICFEP que según que intervalo de edad observemos pueden suponer una mayoría. En estas poblaciones es muy difícil diferenciar el gasto atribuido expresamente por una descompensación de su IC o imputable a una de sus comorbilidades.

Existen diferencias en el uso de los recursos sanitarios que hace cada grupo de IC y en las causas de hospitalización. En el estudio de Ather et al. (25) destacan que los pacientes con ICFEP tienen más hospitalizaciones por descompensación de su comorbilidad no cardíaca que los pacientes con ICFER. Individualmente la mayoría de las comorbilidades tienen un impacto similar en la mortalidad de ambos grupos y probablemente, la intervención intensiva sobre esta comorbilidad tenga mayor importancia pronóstica sobre los pacientes con ICFEP que en los que tiene ICFER. La historia natural de la IC está marcada por las agudizaciones que, con frecuencia, requieren hospitalización y que suelen tener dos picos (gráfico 2), uno al poco del diagnóstico (con el 30% de los ingresos) y otro en la fase terminal de la enfermedad (con el 50% de las hospitalizaciones) (37). La IC motiva el 3 – 5 % de los ingresos hospitalarios en España y es la principal causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años (20).

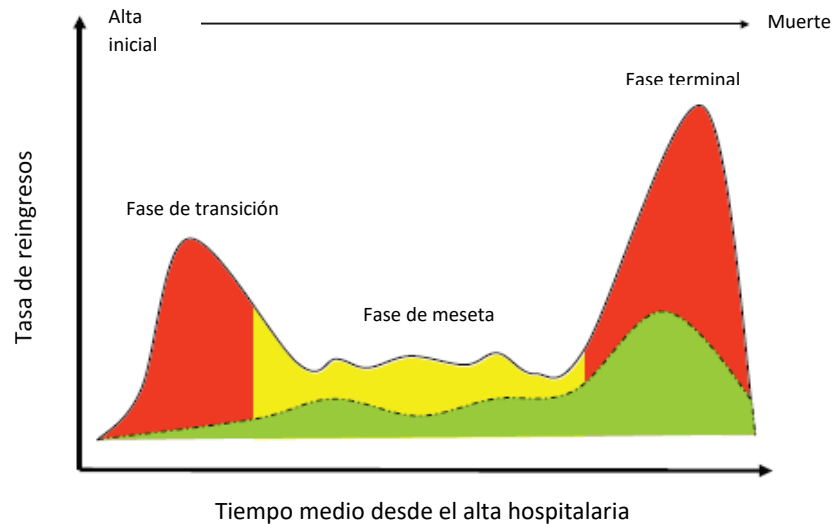


Gráfico 2. Riesgo de reingreso tras una primera hospitalización por IC. La zona roja señala el mayor riesgo de reingreso, inmediatamente tras una primera alta por IC y previo al fallecimiento. La zona amarilla refleja un riesgo más bajo. La zona verde refleja los reingresos que consideran inevitables. Adaptado de Desai et al.

En el estudio de Nichols et al. (38) con 5836 pacientes evaluados no encuentran diferencias entre el número de hospitalizaciones ni la estancia de los dos grupos. En cambio, si objetivan un mayor consumo de recursos por parte de los pacientes con ICFER en las visitas a consulta y a urgencias (tabla 2).

Recurso	ICFER (n=2205)	ICFEP (n=3631)	Valor de p
Hospitalizaciones	2.02 ± 2.61	2.02 ± 2.58	0.954
Estancia (días)	9.66 ± 18.16	9.84 ± 17.96	0.704
Visitas a consulta	20.1 ± 17.1	21.5 ± 16.9	0.002
Visitas a urgencias	2.94 ± 4.20	3.24 ± 3.67	0.002
Dispensaciones en farmacia	96.5 ± 46.6	96.6 ± 46.1	0.936

Tabla 2. Uso anual de recursos sanitarios en pacientes con ICFER y ICFEP. Modificado de Nichols et al.

En referencia a la población española, en el amplio estudio de Farré et al. (39) con 88195 pacientes valorados (edad media 77.4 años), los pacientes con un mayor gasto presupuestario

fueron más jóvenes, con más proporción de hombres y con más comorbilidades. La tasa de reingreso a la semana fue del 3-4%, a los 30 días estuvo comprendida entre el 14-15.6% durante el periodo de estudio y a los 6 meses alrededor del 30%. Calcularon que en el año 2013 se gastaron 536.2 millones de euros en el cuidado de pacientes con IC (lo que supone el 7.1% del presupuesto de sanidad de la Comunidad de Cataluña, donde se hizo el estudio), representando una media de gasto de 6571€ por paciente y año. Esto supone un gasto medio superior al que hace el resto de la población, de modo que el grupo de pacientes con IC supone el 1% de los pacientes y gasta el 10% del presupuesto destinado a sanidad (gráfico 4).

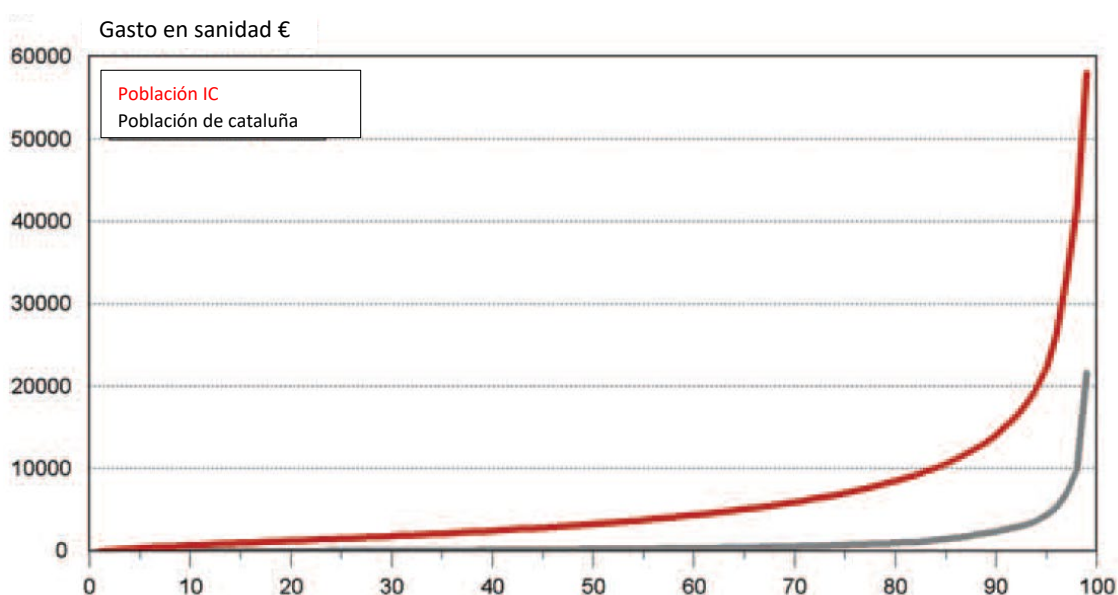


Gráfico 4. Percentiles de la población de acuerdo al gasto sanitario. Adaptado de Farré et al.

El mayor gasto económico hecho por los pacientes con IC, se origina a partir de las hospitalizaciones por cualquier causa, suponiendo un 39% del total. Otros estudios sitúan el gasto por hospitalizaciones en un 70% del total del coste de la IC (40). El 22% se invierte en medicación y el 19% en cuidados ambulatorios. En este estudio sobre población española se cuantificó además el incremento del gasto que suponía la comorbilidad y mientras que la media para pacientes con IC con una sola comorbilidad ascendía a 1147€/año, esta cifra se dispara cuando las comorbilidades son más de 9 llegando a 16806€/año, siendo igualmente el núcleo

duro del gasto las hospitalizaciones. El registro RICA muestra que hasta un tercio de las hospitalizaciones se produce por un episodio de ICA de novo (31). Además, se trata de una patología en la que es frecuente que haya reingresos que se producen en las primeras semanas tras el alta. Se ha propuesto que los reingresos precoces se pueden prevenir en hasta un 75% de los pacientes (40).

1.4. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

La IC es un síndrome que tiene como base numerosas enfermedades, en el que se produce, por mecanismos aún no del todo dilucidados, una merma en la capacidad del corazón de suministrar el gasto cardíaco solicitado por el organismo. Existe cierta controversia a la hora de definir la ICA. La principal diferencia con la IC crónica es la rapidez de instauración de los síntomas, pero esta “rapidez” no está bien definida. En la última guía de la ESC (1) declaran como IC estable aquella que no presenta cambios en los síntomas en el último mes. Desde el punto de vista fisiológico, podemos dividir la IC en: sistólica o diastólica. La IC sistólica es aquella en la que el ventrículo izquierdo no tiene capacidad contráctil de expulsar suficiente sangre mientras que la IC diastólica es aquella en la que el ventrículo no tiene capacidad de distensión para llenarse de sangre durante la diástole. Sin embargo, esta clasificación es problemática porque ecocardiográficamente podemos encontrar ambas disfunciones simultáneamente. Por tanto, es mucho más práctico dividir la IC según su FEVI como veíamos al principio de este texto (ICFER e ICPEP). Se puede establecer también una clasificación de la ICA en función de sus perfiles de presentación clínica (41):

- ICA descompensada simple: con mayor congestión sistémica y menos congestión pulmonar; es la que tiene la presentación más frecuente.
- Edema agudo de pulmón: mayor congestión pulmonar que sistémica y con insuficiencia respiratoria.

- Shock cardiogénico: con hipoperfusión tisular y congestión pulmonar, es la menos frecuente.

En la descompensación de una ICC influyen múltiples factores o son varias las causas que colaboran para producir esta agudización (42):

1.4.1.Sobrecarga y adaptación hemodinámica:

Ante una disfunción en la contractilidad miocárdica o insuficiencia valvular, disminuye la FEVI y aumentan tanto el volumen como la presión telediastólicos del VI. Esto produce un aumento de la contracción ventricular y una activación del mecanismo de Frank-Starling y del sistema simpático, lo que en un principio aumenta la capacidad contráctil del VI. Dichos cambios los vemos representados en el gráfico 5a donde se observa cómo a medida que aumentamos el volumen ventricular la presión aumenta también, pero de forma no lineal. A volúmenes muy altos la presión aumenta de forma exponencial y los ventrículos con rigidez de la pared o que estén muy dilatados se llenarán a expensas de incrementar mucho las presiones, lo que provocará congestión retrógrada. La pérdida de capacidad contráctil tiene como mecanismo compensador el incremento de los volúmenes de llenado. En pacientes con alteración de la función sistólica, al aumentar el llenado permite elongar las fibras y aprovechar la ley de Frank – Starling para aumentar su capacidad contráctil (gráfico 5b) pero a expensas de aumentar también las presiones de llenado, presentando el mismo problema de congestión retrógrada (43).

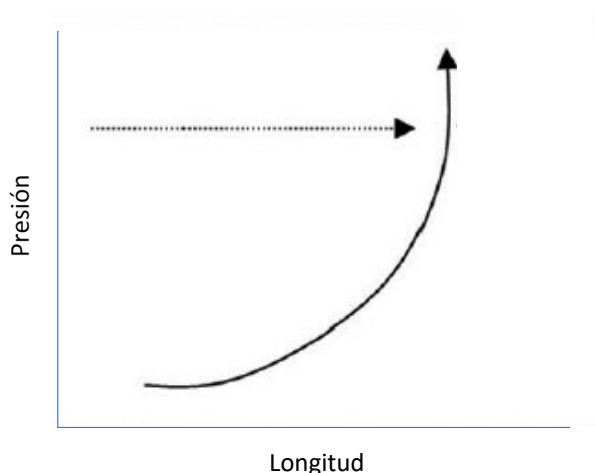


Gráfico 5a. Representación de la complianza de cavidad cardíaca, a medida que se aumenta el volumen (estiramiento de fibra muscular), la presión aumenta de forma exponencial. Adaptado de García-Lledó et al.

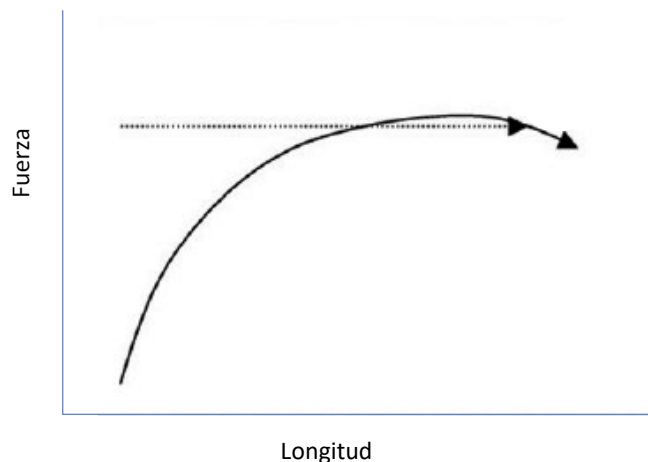


Gráfico 5b. Representación de la Ley de Frank - Starling, a medida que aumentamos la longitud del músculo (aumento de volumen intracavitario), aumenta la fuerza de contracción, cuando se supera un límite, la fuerza disminuye. Adaptado de García-Lledó et al.

El mantenimiento de esta situación produce lo que se conoce como remodelado ventricular. El remodelado ventricular del VI es diferente según el tipo de IC que se produzca (44). En el caso de la ICFER se produce una dilatación ventricular con disposición de las sarcómeras en serie. En cambio, en la ICPEP, se produce una hipertrofia concéntrica del VI con disposición de las sarcómeras en paralelo. También hay que tener en cuenta el ventrículo derecho (VD) puesto que su función influye directamente en la del VI y sus características son diferentes, tanto desde el punto de vista molecular (mayor proporción de alfa miosina en las miofibrillas) como de su respuesta ante el estímulo adrenérgico. Un fracaso del VD implica que no se produzca un llenado adecuado del VI y disminuya el gasto cardíaco. El VD está en estrechísima relación con la circulación pulmonar, que presenta una elevada complianza y baja resistencia, de manera que es capaz de amortiguar, hasta cierto punto, las sobrecargas de volumen (45). En los pacientes con ICPEP se produce una elevación de la presión en aurícula izquierda, aumento que se transmite de forma retrógrada a la circulación pulmonar. En el caso de la ICFER se produce una

hipertensión pulmonar pre y postcapilar. Esta hipertensión pulmonar a largo plazo produce modificaciones estructurales en el VD y su disfunción.

1.4.2. Congestión sistémica:

Tiene un papel central en la fisiopatología de la ICA a través de mecanismos que incluyen la activación neurohormonal, la activación endotelial y el deterioro de la función renal (DFR). La explicación más aceptada para esta situación es la movilización del reservorio esplácnico a la circulación general como consecuencia de la estimulación continua del sistema nervioso simpático. A la hipoperfusión tisular, se le añade una disminución de la respuesta inhibitoria de los barorreceptores carotídeos en el contexto de una estimulación continua del sistema nervioso simpático. En esta situación, un leve aumento de la actividad simpática se acompaña de una gran movilización de sangre desde el territorio esplácnico a la circulación general, lo que produce los síntomas de congestión venosa. Por tanto, no se produce una ganancia de peso puesto que no es acúmulo de líquido ingerido. Esta congestión venosa también es un factor determinante para que se produzca el DFR en la ICA. El proceso por el que la congestión venosa puede inducir síntomas de ICA varía según los pacientes. En aquellos que predomine un fallo derecho se produce una congestión en hígado y vasos previos con el desarrollo de ascitis y edemas periféricos. Estos pacientes tienden a tener un curso clínico caracterizado por una sobrecarga progresiva de volumen previo a la hospitalización. Independientemente del mecanismo que cause la congestión venosa, la sobrecarga de líquidos, cuando se establece, conduce a un ciclo de activación neurohormonal a través de sistemas de retroalimentación positiva que potencian la expresión de angiotensinógeno, conduciendo finalmente a fenómenos de fibrosis y apoptosis. A través de la elongación del miocardio y la activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la congestión venosa induce una isquemia subendocárdica y el remodelado ventricular, que a su vez empeora la función cardíaca y está asociado con el DFR (42, 46). De

hecho el factor de riesgo que más predispone al DFR en la ICA es la congestión venosa (47) que además está relacionada de manera independiente con la mortalidad por todas las causas en pacientes con enfermedad cardiovascular (48). Sin embargo, el flujo sanguíneo renal también está determinado por la presión intraabdominal (PIA). A mayor PIA menor presión de perfusión renal (PPR) ya que la relación entre ambas establece que la PPR es directamente proporcional a la presión arterial e inversamente proporcional a la PIA. Todas las situaciones que incrementen la PIA, como la obesidad, la ascitis, la distensión intestinal o la retención urinaria, además del valor de la presión venosa central que también influye, de manera que modificaciones en esta también puede contribuir al DFR (42, 47). En relación con la influencia de la PIA con el DFR, recientemente se han publicado los resultados preliminares del estudio PIA (49) 28 pacientes con ICA fueron divididos en función de su PIA en dos grupos: con PIA superior a 15mmHg y menor a esta presión. A continuación, calcularon la tasa de filtrado glomerular (TFG). El estudio concluye que los pacientes con una mayor PIA presentaban una menor TFG (70.7 vs 44.4ml/min/1.73m²). Este estudio presenta algunas limitaciones como una muestra escasa, no ser multicéntrico y presentar una población ciertamente polarizada, siendo la mayoría mujeres, muchas con ICFEP y con una elevada prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC), deficiencias que fueron señaladas por los autores. No obstante, orienta ciertamente acerca de la influencia de la PIA sobre la TFG en pacientes con ICA. Otro mecanismo propuesto para justificar el DFR durante la ICA es la capacidad de los fluidos para migrar desde el espacio intersticial al espacio intravascular. Nijst et al. (50) lo explican por una mayor retención de sodio y las alteraciones neurohormonales que deterioran la estructura de glicosaminoglicanos. Este hecho condicionaría la pérdida de capacidad de “tamponamiento” del líquido intersticial. Además, el deterioro del glicocálix endotelial incrementa las resistencias vasculares y altera la producción del óxido nítrico endotelial.

1.4.3. Sistemas neurohormonales y péptidos natriuréticos:

El organismo, además de la acción sobre la contractilidad del miocardio y la presión, pone en marcha una serie de mecanismos adicionales para disminuir la congestión venosa y la hipoperfusión (42). La activación del sistema nervioso simpático parece ser un fenómeno que aparece de manera temprana en el curso clínico de la IC. Además, está estrechamente relacionada con otras comorbilidades como la obesidad, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la HTA y el DFR. La sobrecarga adrenérgica en la IC se asocia con otras anomalías simpáticas, como la regulación a la baja de los receptores beta-adrenérgicos a nivel cardíaco ejerciendo otras acciones desfavorables en el sistema cardiovascular como son la disfunción endotelial, el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), el desarrollo de aterosclerosis, la aparición de arritmias auriculares y ventriculares, y en casos extremos de activación simpática, la aparición de focos microscópicos de necrosis miocárdica. Por todo esto, la sobrecarga adrenérgica se ha convertido en diana terapéutica de neuromodulación (51) ya que además, la sobreestimulación simpática es un factor importante e independiente de mortalidad (52, 53). Otro sistema involucrado es el sistema renina – angiotensina – aldosterona (RAAs). Al disminuir la PPR se libera renina la cual incrementa a su vez las concentraciones de angiotensina II, vasoconstruyendo la arteriola eferente a nivel glomerular e incrementando la fracción de filtrado. Formando parte de este sistema, la aldosterona se merece un comentario aparte pues posee varias funciones, siendo la principal la retención de sodio y agua, y actuando además sobre el miocardio favoreciendo el remodelado ventricular. Las acciones sobre el sistema cardiovascular las podemos observar de forma resumida en el gráfico 6 (54).

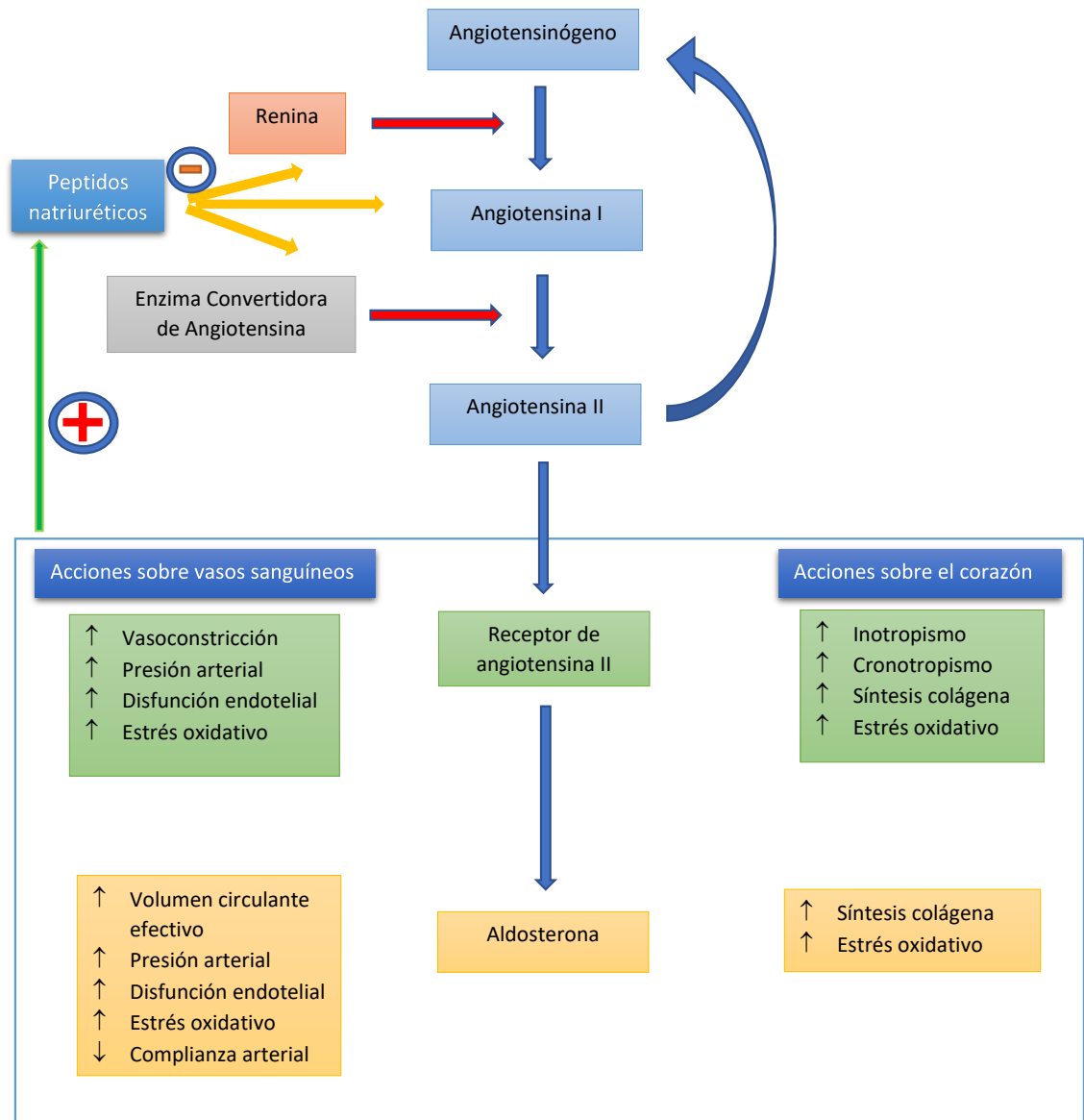


Gráfico 6. Diagrama de acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus efectos biológicos sobre los vasos sanguíneos y el corazón. Adaptado de Pugliese et al.

La angiotensina II actúa primariamente a través de los receptores de angiotensina II tipo

1 (AT1), activando múltiples efectos cardiovasculares y renales tales como:

1. Vasoconstricción arterial sistémica
2. Vasoconstricción arteriolar renal
3. Estimulación de reabsorción tubular renal de sodio y agua
4. Contracción del músculo liso vascular
5. Liberación de aldosterona de las glándulas suprarrenales

El papel del receptor de angiotensina II tipo 2 (AT2) es menos conocido. En la IC, el resultado inmediato de la formación de la angiotensina II es el mantenimiento de la presión arterial sistémica. Le sigue un incremento en el volumen plasmático a través de un aumento de la retención de sodio a nivel renal tubular y como consecuencia de un incremento en la aldosterona circulante. En el riñón, el incremento de la resistencia en la arteriola eferente mantiene la TFG en el contexto de una disminución de la PPR. En el miocito, la estimulación de los AT1 produce hipertrofia celular que es independiente de los efectos secundarios de la vasoconstricción sistémica. Además, la angiotensina II estimula la hipertrofia de fibroblastos y el depósito de colágeno, produciendo una fibrosis del miocardio. El aumento de la fibrosis y el aumento de la matriz extracelular son las características principales del remodelado ventricular que es representativo de la ICFER (55). Además de la producción adrenal de aldosterona, la angiotensina II puede también estimular la generación de esta en el miocardio. En el corazón insuficiente, los receptores de aldosterona están aumentados, apoyando la idea del aumento local en la síntesis de aldosterona que está asociado con la activación del RAAs (56). Además, la aldosterona puede estimular la síntesis colágena e incrementar los niveles de enzima convertidora de angiotensina en el corazón, conduciendo a incrementar la producción de angiotensina II. Desde el punto de vista de la homeostasis de la TA, del sodio plasmático y de los niveles de potasio, la aldosterona es un pilar fundamental que actúa a través de los receptores de mineralocorticoides que se encuentran en los túbulos distales y colectores de las nefronas, desempeñando además un papel principal en la reabsorción de sodio y la excreción de potasio, lo cual afecta a la retención o pérdida de agua, a la TA y al volumen circulante. La presencia crónica de niveles elevados de aldosterona se ha convertido en un factor de riesgo cardiovascular importante, siendo estímulo para la inflamación cardiovascular y renal, así como para la fibrosis y el remodelado ventricular, ejerciendo una función opuesta al péptido natriurético atrial secretado por el corazón (54). El aumento de osmolaridad provocado por la

reabsorción de sodio produce a su vez la liberación de hormona antidiurética (ADH) aumentando el volumen de agua corporal.

El último eslabón de la cadena neurohormonal son los péptidos natriuréticos que suponen una familia con al menos 5 subtipos: el péptido natriurético atrial (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP) y los péptidos C, D y V (42). Los más importantes desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP. Ambos se sintetizan en los miocitos de las aurículas y los ventrículos respectivamente, y lo hacen en respuesta a un aumento de presión o de volumen que produce una distensión sobre el miocito. El ANP se sintetiza y se almacena en unos gránulos del citosol mientras que el BNP se sintetiza de novo cuando se estimula su producción. Tanto en el caso del ANP como del BNP, se produce primero un precursor peptídico (preproANP y preproBNP) que sufren sucesivos pasos hasta su secreción, siendo parte de este proceso aún desconocido (gráfico 7) y liberándose todos al mismo tiempo. Estos péptidos (NT-proANP y NT-proBNP) se usan para determinar analíticamente los niveles de los péptidos maduros activos pues su concentración es equivalente. Centrándonos en el BNP por su relevancia clínico-analítica, como se ha mencionado previamente, el estrés mecánico sobre la pared del ventrículo actúa estimulando la transcripción del BNP para su síntesis de novo. De esta forma el precursor preproBNP se transcribe de un gen con 3 exones a ARNm y posteriormente es convertido en proBNP mediante la retirada de una serie de péptidos señalizadores en los cardiomiocitos. Finalmente es glicosilado en el aparato de Golgi y escindido en BNP y NT-proBNP en concentraciones equimolares. El proBNP es a menudo, intensamente glicosilado en su región N-terminal. La furina no puede escindir fácilmente el proBNP O-glicosilado, especialmente cuando los aminoácidos Thr48 y/o Thr71 están O-glicosilados. En el gráfico 7 se pueden observar unos signos de interrogación adyacentes al proBNP y NT-proBNP, debido a que la estructura precisa del O-glicano agregado al proBNP y su grado de glicosilación no han sido dilucidados aún siendo representada su estructura hipotética. El proBNP no procesado es secretado a la circulación periférica junto con el BNP y NT-proBNP (57).

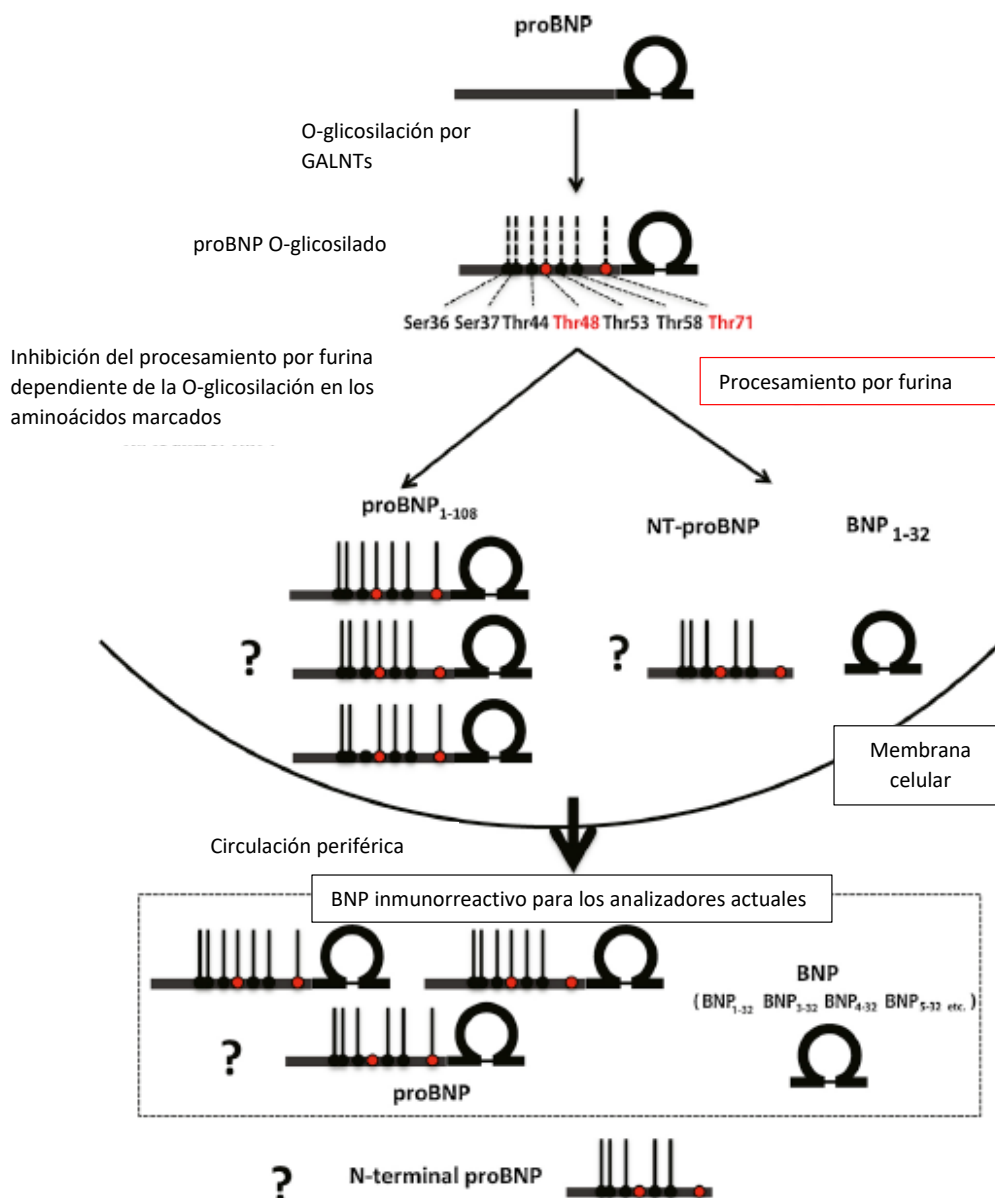


Gráfico 7. Esquema de síntesis y regulación del BNP desde el paso posterior al precursor preproBNP hasta su secreción a la sangre. Adaptado de Nakagawa et al.

Tras su liberación, el ANP y el BNP ejercen varias acciones a través de la unión a los receptores de péptidos natriuréticos (principalmente el NPR-A - *Natriuretic Peptide Receptor type A* – aunque también, pero en menor medida por el NPR-B) y el aumento de niveles de guanosínmonofosfato cíclico (GMPc) intracelular. Los receptores NPR-A y NPR-B se encuentran fundamentalmente en el riñón, musculatura lisa, glándulas adrenales,

corazón y cerebro. Estas acciones están contrapuestas a la alteración producida en la IC antagonizando los efectos del RAAs. De esta manera se produce vasodilatación, así como natriuresis y diuresis a nivel renal. Estos procesos los realiza mediante la inhibición del transportador apical de sodio y la bomba sodio-potasio basolateral con actividad ATPasa la cual apoya al cotransportador sodio-potasio-2cloro. Esta cascada de inhibiciones produce una reducción de la absorción de sodio en el riñón y su excreción. También a nivel renal, inhibe directamente la liberación de renina y consecuentemente la de aldosterona. Además el ANP actúa sobre los receptores V2 de los túbulos colectores inhibiendo la función de la ADH (58). Tanto el ANP como el BNP reducen la rigidez del miocardio, mejoran la lusitropía e inhiben la fibrosis vascular y el crecimiento de células de músculo liso, oponiéndose por tanto, al proceso de remodelado ventricular (57). Además del aclaramiento producido por la eliminación pasiva y los captados por los receptores, los péptidos natriuréticos, son catalizados por enzimas, destacando la neprilisina (una endopeptidasa situada en la membrana celular) por su papel como diana terapéutica de los actuales fármacos para el tratamiento de la ICFER (sacubitrilo). A medida que progresa la IC, el péptido circulante que aumenta de manera porcentual es el proBNP (aunque analíticamente no podamos discernir si se trata de BNP maduro o precursor), teniendo este menos potencia para promover el GMPc y menos beneficios fisiológicos para responder a las alteraciones de la IC. A este fenómeno se le conoce como “hándicap de péptido natriurético” en el que el paciente presenta cifras analíticamente elevadas de BNP sin presentar los efectos de esas concentraciones (59). Sin embargo, para el uso clínico de estos biomarcadores existen limitaciones o situaciones clínicas en las que los valores pueden estar modificados, dificultando por tanto la determinación de un punto de corte para el diagnóstico seguro de una ICA. Estos factores son los siguientes (tabla 3):

Factores que reducen el BNP o el NT-proBNP	
Obesidad	
Edema pulmonar	
Etiología de la IC retrógrada (insuficiencia mitral aguda, estenosis mitral)	
Taponamiento cardíaco	
Constricción pericárdica	
Factores que aumentan el BNP o el NT-proBNP	
1.	Disfunción ventricular izquierda
	Miocardiopatías hipertróficas
	Miocardiopatías infiltrantes
	Miocardiopatías agudas
	Inflamatorias (miocarditis, quimioterapia)
	Valvulopatía cardíaca
2.	Insuficiencia cardíaca previa
3.	Arritmias
	Fibrilación y flutter auriculares
4.	Síndromes coronarios agudos
5.	Fármacos
	Cardiotoxicidad: antraciclinas y similares
	Inhibidores de neprilisina
6.	Enfermedad pulmonar significativa
	Síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedad pulmonar con IC derecha, apnea obstructiva del sueño, hipertensión pulmonar
	Embolia pulmonar
7.	Edad avanzada
8.	Disfunción renal
9.	Anemia
10.	Enfermedad crítica
	Quemaduras
	Ictus
11.	Estados de alto gasto
	Sepsis
	Cirrosis
	Hipertiroidismo

Tabla 3. Factores que modifican las concentraciones de BNP y NT-proBNP. Adaptado de Mallick et al.

1.4.4. Inflamación y estrés oxidativo:

La presencia de un estado inflamatorio es un factor común a los dos tipos de IC que hemos mencionado al inicio de esta introducción, tanto de la ICFER como la ICPEP. En el caso de la IC, la inflamación se denomina estéril porque se produce en un contexto no infeccioso. Esta inflamación se puede producir por isquemia, necrosis tóxica, trauma y hemorragia, estando involucradas moléculas liberadas tras muerte celular, productos celulares alterados y

secreciones celulares anormales (como por ejemplo las heat shock proteins). Esta respuesta inflamatoria, aunque estéril, es muy similar a la producida durante una infección e incluye la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, la producción de citoquinas inflamatorias, quimioquinas y la inducción de una respuesta de linfocitos T inmunomediada. Esta inflamación tiene su inicio en tres puntos:

1. La activación de receptores de reconocimiento de patrón (PRR) mediante mecanismos similares a los usados por los microorganismos, aunque con menos potencia y un mayor retraso en el tiempo.
2. La liberación de citoquinas intracelulares las cuales activan vías comunes tras los PRR.
3. La activación de receptores que no se asocian de manera habitual con el reconocimiento de microorganismos (60).

Las citoquinas son mediadores inflamatorios en la IC y la hipótesis que apuntaba a una relación entre las citoquinas endógenas y la progresión de la IC ya se propuso en el año 1996 (61) mediante la revisión de trabajos realizados hasta la fecha, estableciendo una relación directamente proporcional entre las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la mortalidad, así como entre la interleukina-6 (IL-6) y la clase funcional New York Heart Association (NYHA).

La inflamación actúa sobre la IC de diferentes formas: por su impacto en la patogénesis de la propia IC, por comorbilidades como la obesidad y la diabetes, a través de sustratos patológicos subyacentes en la IC como la disfunción endotelial, la aterosclerosis, y por su influencia en el desarrollo, progresión y pronóstico del síndrome coronario agudo (60, 62-66). Las citoquinas del tipo TNF- α e IL-1 β regulan a la baja la expresión de los genes reguladores de calcio incluyendo la ATPasa del retículo sarcoplásmico y el canal liberador de calcio, conduciendo a un efecto inotrópico negativo como resultado de la alteración de la homeostasis intracelular del calcio en el miocito cardíaco (67-69). Existe evidencia de que enfermedades crónicas inmunomediadas

tienen un impacto en la IC. Así los pacientes con artritis reumatoide tienen entre 1.5 y 2 veces más riesgo de sufrir una cardiopatía isquémica e IC congestiva en comparación con la población general. Además, la aterosclerosis progresa mucho más rápido en los primeros 6 años del diagnóstico de la artritis reumatoide, indicando que la inflamación sistémica juega un papel fundamental en el desarrollo acelerado de la enfermedad cardíaca (70, 71). Las citoquinas inflamatorias tienen además una acción sobre el sistema nervioso autónomo incrementando la actividad simpática mediante su actuación en los centros autonómicos cerebrales. Poseen además también un efecto inhibitorio sobre la producción de nuevas citoquinas inflamatorias mediante el estímulo de los receptores β_2 adrenérgicos en las células linfomonocitarias circulantes. Este sistema de control conlleva que, aunque se amortigua la activación celular que promueve la inflamación, al sobreestimar el sistema simpático, la consecuencia final sea una afectación cardíaca en forma de arritmias (60, 72-74).

Cabe mencionar la relación de la obesidad con la presencia de un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Los efectos multiorgánicos de la obesidad están asociados a una alteración en la homeostasis y una respuesta inmune proinflamatoria. Uno de los elementos que juegan un papel más importante en el estado inflamatorio crónico de bajo nivel es que existe un mayor número de macrófagos proinflamatorios en el tejido adiposo además de una disregulación en la producción y función de hormonas propias del tejido adiposo y adipoquinas, incluyendo la adiponectina (que tiene un efecto importante en el inicio y agravamiento de la diabetes mellitus tipo 2)(75, 76). Con el tiempo, la acumulación ectópica de lípidos en los diferentes órganos como músculos, hígado y vasos sanguíneos activa los leucocitos localizados en estos tejidos, lo que puede originar enfermedad órgano-específica y aumenta la resistencia a la insulina. La inflamación celular y por citoquinas en el páncreas contribuye a acelerar el proceso hacia la diabetes (60). Además, las alteraciones producidas en la regulación de la expresión de adipoquinas que se produce en la obesidad (adiponectina ↓, TNF- α ↑) también contribuyen al

desarrollo de IC-FEP (77). El déficit de adiponectina contribuye al desarrollo de HTA en relación con la obesidad, promueve el remodelado ventricular, la isquemia miocárdica, el infarto de miocardio e incrementa la propensión del desarrollo de disfunción diastólica (en modelo murino)(60, 78, 79). Experimentalmente se han comprobado los efectos cardioprotectores de la adiponectina, actuando como antiinflamatorio y antifibrótico. Los efectos de protección cardiovascular de la adiponectina aparecen recogidos en el gráfico 8 (80).

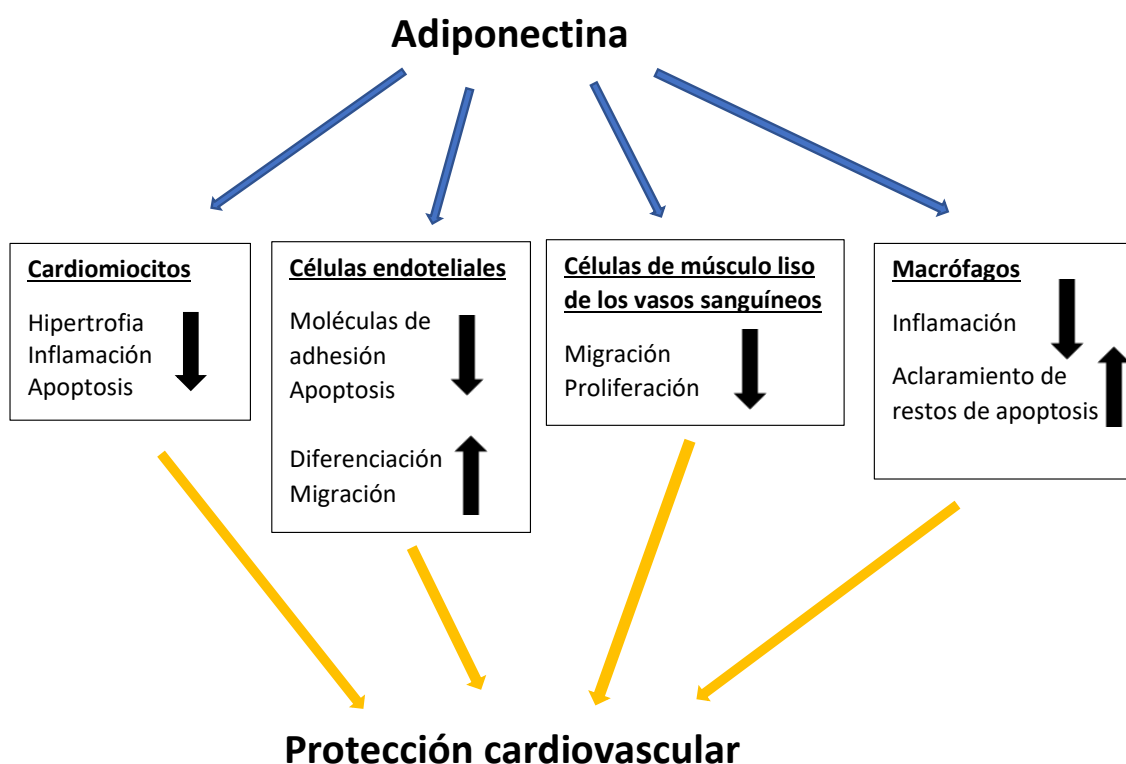


Gráfico 8. Acciones cardiovasculares de la adiponectina. Adaptado de Shibata et al.

Sin embargo, la obesidad es un caso especial, porque si bien el IMC se relaciona de manera directa con el desarrollo de la IC, también se da la llamada “paradoja de la obesidad” en la que los pacientes con IC con IMC más elevado, presentan menos mortalidad (81).

La relación entre el estado inflamatorio de bajo grado y la IC-FEP se sugirió en el estudio de Paulus et al. (82) que establece una secuencia de daño que conduce finalmente a la IC:

1. Elevada prevalencia de comorbilidades como obesidad/sobrepeso, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e HTA sensible a sal que inducen un estado crónico proinflamatorio sistémico.
2. El estado proinflamatorio sistémico causa inflamación en el endotelio coronario.
3. La inflamación en el endotelio coronario reduce la disponibilidad de óxido nítrico, el contenido de guanosina monofosfato y disminuye la actividad de la proteinkinasa G en los cardiomiocitos adyacentes.
4. La baja actividad de la proteinkinasa G favorece el desarrollo de hipertrofia e incrementa la tensión en reposo a causa de la hipofosforilación de titina (que es una proteína de gran tamaño responsable de la rigidez basada en los cardiomiocitos).
5. Tanto la rigidez de los cardiomiocitos como la fibrosis contribuyen a la rigidez diastólica del VI y al desarrollo de la IC.

Estos hechos se han visto corroborados posteriormente, estableciéndose una asociación entre la ICFE y la activación endotelial de la microcirculación coronaria con el estrés oxidativo provocados por el estado inflamatorio marcando un posible camino a seguir para futuras opciones terapéuticas en esta patología (83).

En el riñón, el estrés oxidativo en el endotelio y la inflamación provocan una reducción del TFG y un aumento en la liberación de renina, mientras que en los pulmones favorecen la hipertensión pulmonar (42).

El estado inflamatorio crónico, aunque sea de bajo nivel produce un aumento del estrés oxidativo que tiene efectos deletéreos en diferentes órganos. Además, este estrés oxidativo se ve favorecido por la disfunción orgánica y algunos trastornos metabólicos, creando así un círculo vicioso.

La propia IC induce inflamación cardíaca, hecho que se produce porque el estrés mecánico sobre las proteínas sensibles a estímulos mecánicos, incluyendo las integrinas y cadherinas, estimulan

el crecimiento celular, la diferenciación y la inflamación. El TNF- α , las IL-6, IL-18 y el ANP se pueden inducir en el miocardio sometido a sobrecarga. Además, el estiramiento mecánico de los fibroblastos cardíacos conduce a la liberación de IL-1 β que induce leucopoyesis en la médula ósea así como en otros lugares extramedulares como el bazo. Otras citoquinas, en particular el TNF- α , desencadenan una respuesta inflamatoria en el músculo esquelético y el tejido adiposo, acelerando la aterogénesis. Además, numerosos mecanismos neurohormonales como el RAAs y el sistema β -adrenérgico se activan en la IC para intentar mantener el gasto cardíaco. La estimulación adrenérgica β_3 y la angiotensina II inducen monocitopoyesis en el bazo. Como consecuencia de la vasoconstricción y baja perfusión, también se induce inflamación en el músculo esquelético el cual libera a su vez TNF- α . La hipoperfusión previamente mencionada, afecta al intestino pudiendo producir isquemia de la mucosa y, en último lugar, una disrupción de la misma, esto produce un aumento de la permeabilidad y la posible traslocación bacteriana y de sus toxinas, lo que incrementaría la inflamación sistémica (60). Estos mecanismos se aprecian en el gráfico 9.

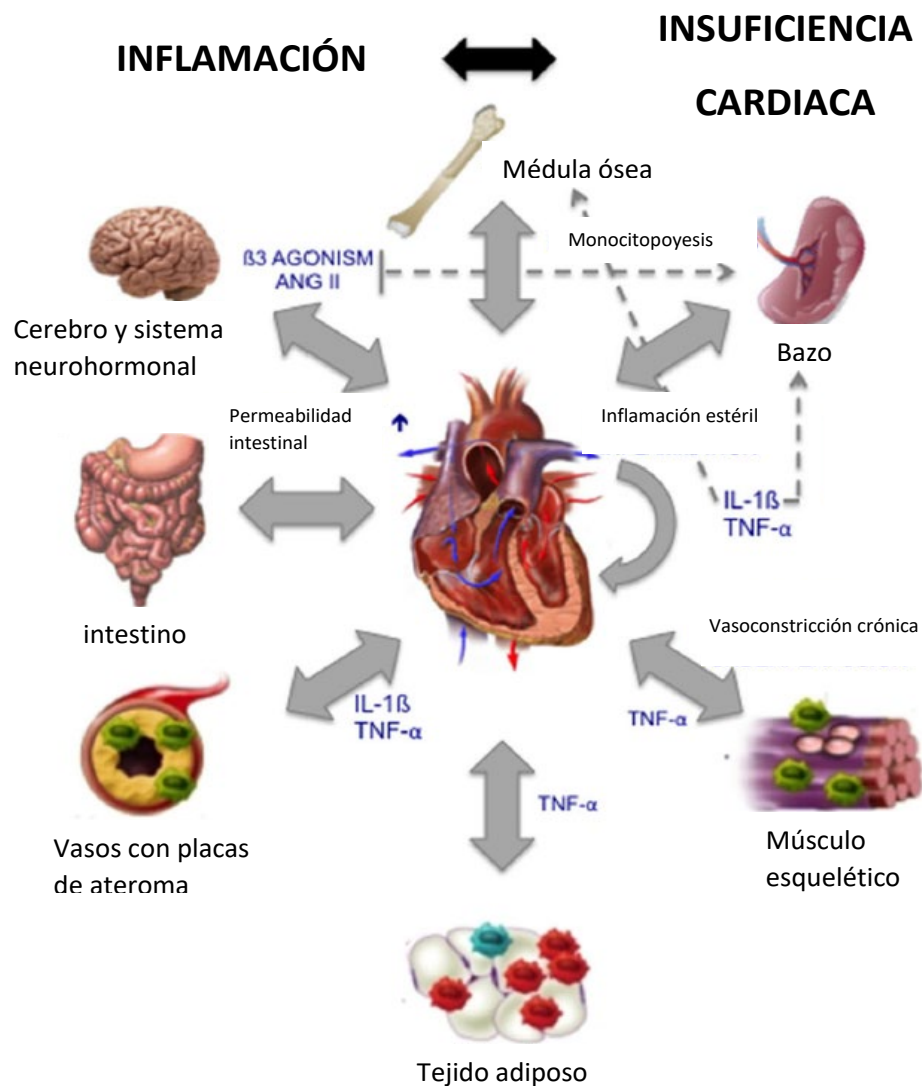


Gráfico 9. Interrelación de los diferentes órganos, la inflamación y el corazón en la insuficiencia cardíaca. Adaptado de Van Linthout et al.

La inflamación sistémica, tanto la de grado elevado (por ejemplo, por enfermedades autoinmunes tipo artritis reumatoide ya referida) como la de bajo grado (por ejemplo, la obesidad) inducen la IC mediante varios mecanismos fisiopatológicos. Esta inflamación es el detonante para la apoptosis de los cardiomiocitos, la hipertrofia y rigidez de pared, la diferenciación de miofibroblastos, la producción de colágeno, la disfunción endotelial y la consecuente remodelación cardíaca.

1.4.5. Remodelado ventricular patológico:

Es la vía final común de los diferentes mecanismos expuestos, en el que se produce una alteración estructural (macro y microscópica) que se acompaña de una alteración funcional. El remodelado cardíaco está estrictamente relacionado con la progresión de la IC (84). Ante la exposición crónica a la HTA por ejemplo, se produce una hipertrofia ventricular izquierda y ante una lesión isquémica en la que exista necrosis de miocardiocitos se produce un adelgazamiento de la pared ventricular y fibrosis de la zona afectada que puede conducir a una miocardiopatía dilatada. Como se ha expuesto previamente, el remodelado puede producirse debido a varios mecanismos que conducen a una disminución de la contractilidad o a un aumento de la rigidez mural. A grandes rasgos los mecanismos son el infarto de miocardio, la sobrecarga de presión y/o volumen, factores genéticos, HTA y la activación neuroendocrina. Los cambios que se producen se pueden considerar adaptativos o desadaptativos. En el primer caso, los cambios adaptativos en el corazón, ejercen un efecto compensador manteniendo la función cardíaca. En el segundo caso, tras un estrés o agresión mantenidos, el remodelado cardíaco conduce a un deterioro progresivo e irreversible de la función cardíaca. Desde un punto de vista microscópico los mecanismos principales involucran tanto a miocardiocitos como a células no contráctiles. Durante el remodelado se produce una **pérdida de miocardiocitos** por necrosis, apoptosis, necroptosis y/o autofagia, mientras que la fibrosis ocurre por proliferación de fibroblastos y reorganización de la matriz extracelular. Además, a nivel funcional se produce una disfunción mitocondrial y alteraciones metabólicas que contribuyen al desarrollo y progresión del remodelado por la reducción de la contractilidad (gráfico 10) (85). Son estos mecanismos a nivel microscópico, y su origen a nivel molecular, los que veremos a continuación por su importancia para entender el sustrato orgánico sobre el que asienta la IC y porque son actualmente el objetivo de numerosas investigaciones al tener una clara capacidad diagnóstico - terapéutica.

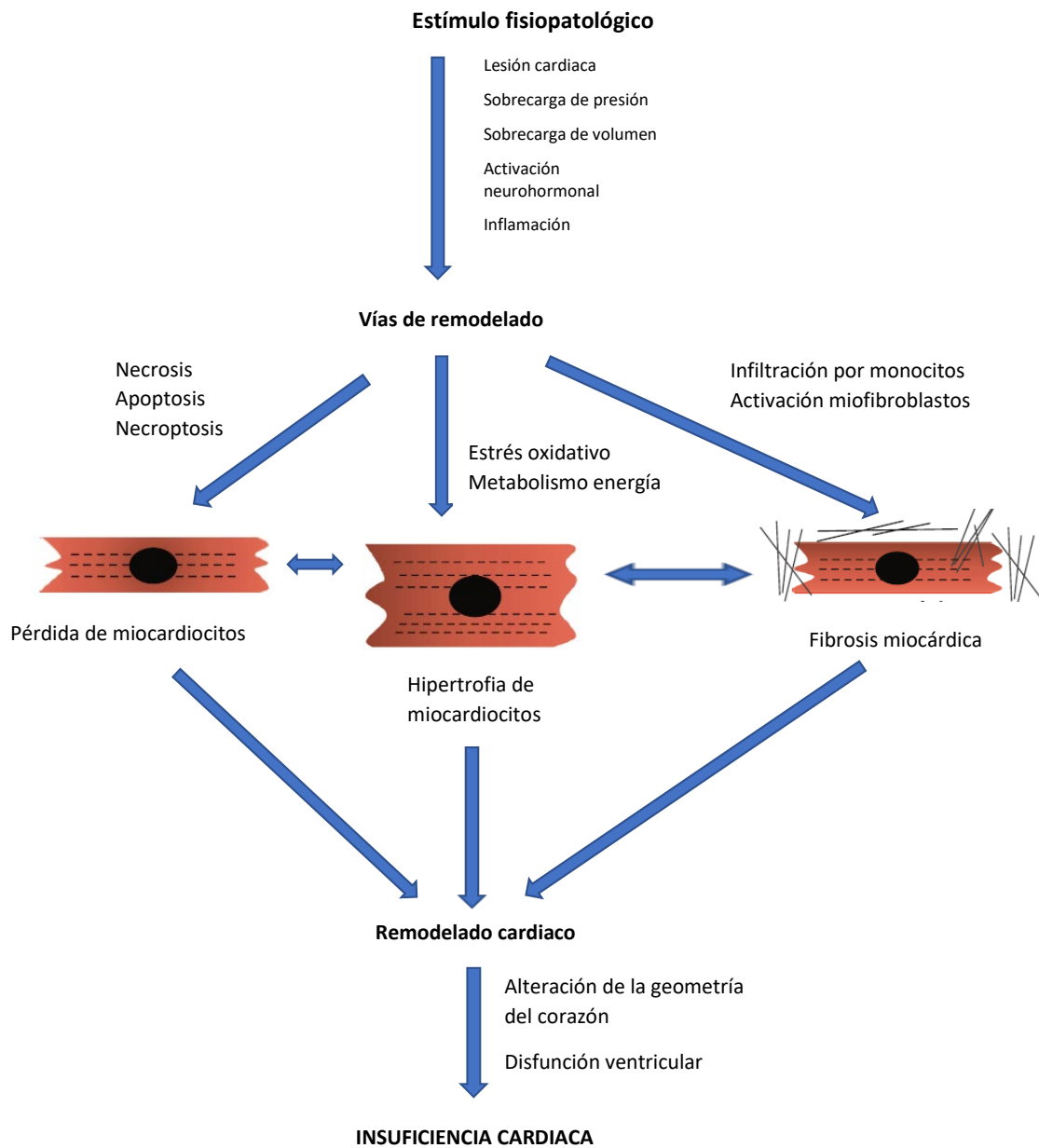


Gráfico 10. Visión esquemática de las vías que conducen al remodelado cardíaco. Adaptado de Schirone et al.

Uno de los mecanismos que se ve involucrado en el remodelado es la alteración de la recaptación de calcio, indispensable para el acoplamiento excitación-contracción del miocardiocito. La disregulación del calcio, además de los efectos macroscópicos sobre la disfunción sistólica y arritmias, puede interferir en los procesos de crecimiento hipertrófico, metabolismo energético, función mitocondrial y supervivencia celular (86). Estas alteraciones se

manifiestan por cambios en la geometría cardíaca, pasando de una forma elíptica a una forma más esférica, perjudicando la capacidad contráctil del corazón.

Un importante componente del remodelado es la **hipertrofia cardíaca** que se produce como adaptación ante estímulos mecánicos. La sobrecarga hemodinámica sobre las paredes cardíacas desencadena una respuesta biológica compleja que se inicia como una hipertrofia compensadora del VI, pero también puede evolucionar como un remodelado desadaptativo, iniciando la transición hacia la IC. Por otra parte, la hipertrofia crónica se ha asociado con fibrosis intersticial y apoptosis celular. Debe existir un equilibrio en el crecimiento muscular, la inflamación y la angiogénesis para asegurar una hipertrofia adaptativa. Las alteraciones en estos mecanismos conducen al deterioro estructural y funcional del corazón. Durante el remodelado desadaptativo, las sarcómeras se colocan en serie (en el caso de que se haya producido un infarto de miocardio), produciendo una disminución de la fuerza contráctil del miocardiocito, dilatación ventricular y arritmias. Dos moléculas principales regulan el inicio de la cascada que regula la hipertrofia: la **angiotensina II** y la **endotelina**. Además, se han descubierto varias citoquinas y factores de crecimiento que juegan un papel fundamental en el remodelado del ventrículo en respuesta a la sobrecarga hemodinámica.

Uno de los mecanismos más importantes es el que involucra al factor de crecimiento placentario (PIGF) que regula al inhibidor de metaloproteínasa tisular – 3 (TIMP-3) / Enzima convertidora TNF- α (TACE), en respuesta a la sobrecarga. PIGF puede actuar como un regulador transcripcional de TIMP-3 para modular la inflamación, lo que estimula el remodelado cardíaco según la orientación de esta regulación; si se inhibe la TIMP-3, es decir se produce un incremento en la actividad de las metaloproteasas, el remodelado se encaminará hacia una dilatación ventricular con disfunción sistólica. Por otra parte, si se estimula la TIMP-3 se produce una menor destrucción de colágeno y se favorece la fibrosis, lo que desencadenaría una ICPEP (42, 85).

Los mecanismos moleculares que subyacen la hipertrofia son numerosos, complejos y aún no se conocen en su totalidad. Dichos mecanismos involucran como ya hemos mencionado el PIGF/TIMP-3, pero también la vía PI3K/Akt, la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1, el dúo calcineurina/calmodulina. Cabe destacar que una de las vías finales de señalización celular y regulación de la hipertrofia se realiza mediante el factor de transcripción NFAT (factor nuclear de células T activadas) el cual es un estimulador de la hipertrofia regulado de forma positiva por la calmodulina. Por otro lado, la sintetasa-kinasa de glucógeno tipo 3 (GSK3) inhibe al NFAT y actúa, por tanto, frenando la hipertrofia. Existen más vías que se tornan más complejas al imbricar el papel central que también juega la epigenética, favoreciendo o inhibiendo la capacidad del NFAT de unirse al DNA para estimular la hipertrofia (85, 87).

El otro gran componente del remodelado ventricular es la **fibrosis del miocardio**. La hipertrofia se acompaña habitualmente de fibrosis intersticial y perivascular que resulta de la combinación de inflamación y apoptosis. Podemos diferenciar dos tipos de fibrosis en función del motivo o estímulo inicial de la misma: la fibrosis reparativa que suele iniciarse con la muerte celular de los miocardiocitos y la fibrosis reactiva que se inicia con una gran variedad de estímulos tales como la sobrecarga de presión, isquemia o lesión metabólica, sin que exista una muerte celular que lo medie. En el desarrollo de la fibrosis están involucrados varias estirpes celulares, los miofibroblastos que producen tejido fibroso de forma directa así como otras células que producen mediadores profibróticos como son macrófagos, mastocitos, linfocitos, cardiomiocitos y células vasculares. Mientras que las citoquinas inflamatorias, las quimioquinas y las especies reactivas del oxígeno pueden ser más importantes para la fibrosis reparativa, el estrés mecánico, el RAAs y los factores de crecimiento fibrogénicos del tipo factor de crecimiento transformante tipo β (TGF- β) o el factor de crecimiento tisular están involucrados en ambos tipos de fibrosis (88). Macroscópicamente, al hablar de fibrosis miocárdica, nos referimos al depósito de colágeno tipo I y III y de matriz extracelular, que juntos afectan a los sensores mecánicos, a la rigidez de las paredes, a la alteración en la elasticidad del corazón y a

la función diastólica. También se ha descrito que la fibrosis menoscaba la contractilidad y altera la conducción quimioeléctrica del corazón produciendo arritmias del tipo microfibrilaciones y contribuyendo a una contracción ineficiente. Estas acciones se muestran en el gráfico 11. La fibrosis, al igual que la hipertrofia, está finamente regulada por una compleja red molecular.

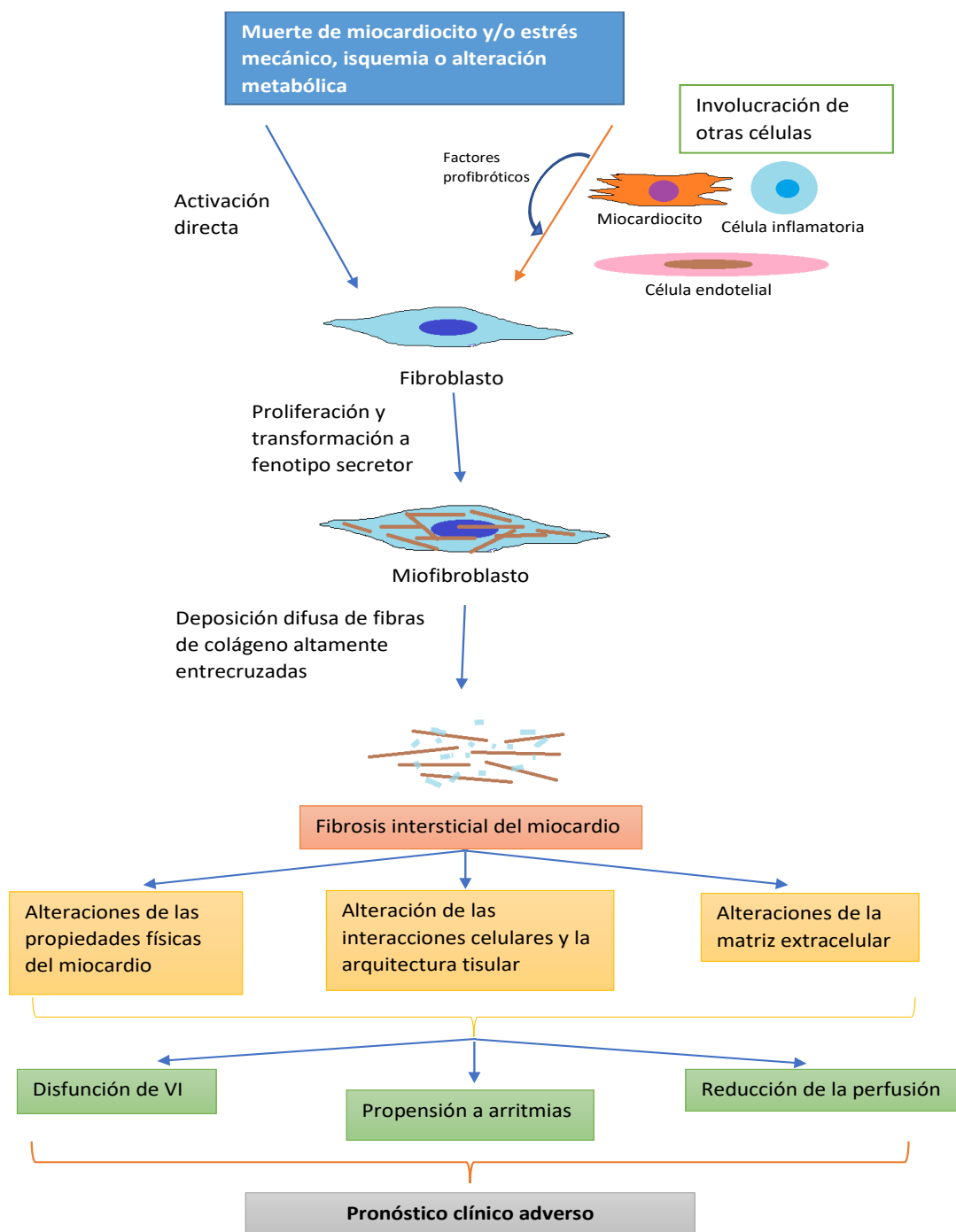


Gráfico 11. Secuencia de activación, transformación y producción de fibrosis y efectos perjudiciales ejercidos en el desarrollo de la IC. Adaptado de González et al.

Cuando los fibroblastos se exponen a los estímulos descritos, se activan y diferencian en células secretoras no proliferativas, los miofibroblastos. La respuesta fibrogénica de estas células se produce por la acción de factores de transcripción que se unen a secuencias específicas del DNA, cambios epigenéticos y alteraciones en fragmentos de RNA no codificantes y que parece que ejercen una función reguladora. Concretamente en el corazón, los microRNA no codificantes tienen un papel principal en el control de la secreción de matriz extracelular y citoquinas por parte de los miofibroblastos (88, 89).

1.4.6. Síndrome cardio-renal

Finalmente, no podemos dejar de lado el otro gran órgano implicado en la IC, el riñón. En los grandes registros, es muy común la asociación de IC con insuficiencia renal. En el registro ADHERE, cerca de un 30% de los pacientes ingresados por ICA presentaban IRC (90). La enfermedad cardíaca y renal comparten un gran número de vías comunes bidireccionales. Ya hemos revisado previamente los sistemas fisiopatológicos que llevan a la IC, muchos de los cuales afectan de igual manera al riñón, tanto en ICA como en ICC. De esta forma, esta fisiopatología común nos conduce al llamado síndrome cardio-renal. De forma breve, los síndromes cardio-renales se subdividen en 5 categorías en función de la dirección del efecto y si se trata de una situación aguda o crónica, no siendo siempre fácil su aplicación clínica. Tres son las principales vías fisiopatológicas que actualmente se cree que contribuyen al desarrollo y progresión de las interacciones cardio-renales y reno-cardíacas que han sido revisadas previamente y que resumimos en:

- Disregulación del eje neurohormonal vía activación simpática y/o mediante la estimulación del RAAs.
- Factores hemodinámicos como: sobrecarga hídrica y retención de sodio y agua, congestión cardíaca y renal (hipertensión venosa renal), deterioro de la perfusión orgánica o vasoconstricción.

- Factores asociados a enfermedad cardiovascular tales como inflamación crónica y activación de la inmunidad celular, malnutrición y caquexia, trastornos minerales óseos, trastorno del metabolismo ácido-base o anemia de base cardio-renal.

A diferencia de los dos primeros, este grupo de factores de riesgo han sido revisados previamente con menor detalle, siendo mostrados en el gráfico 12:

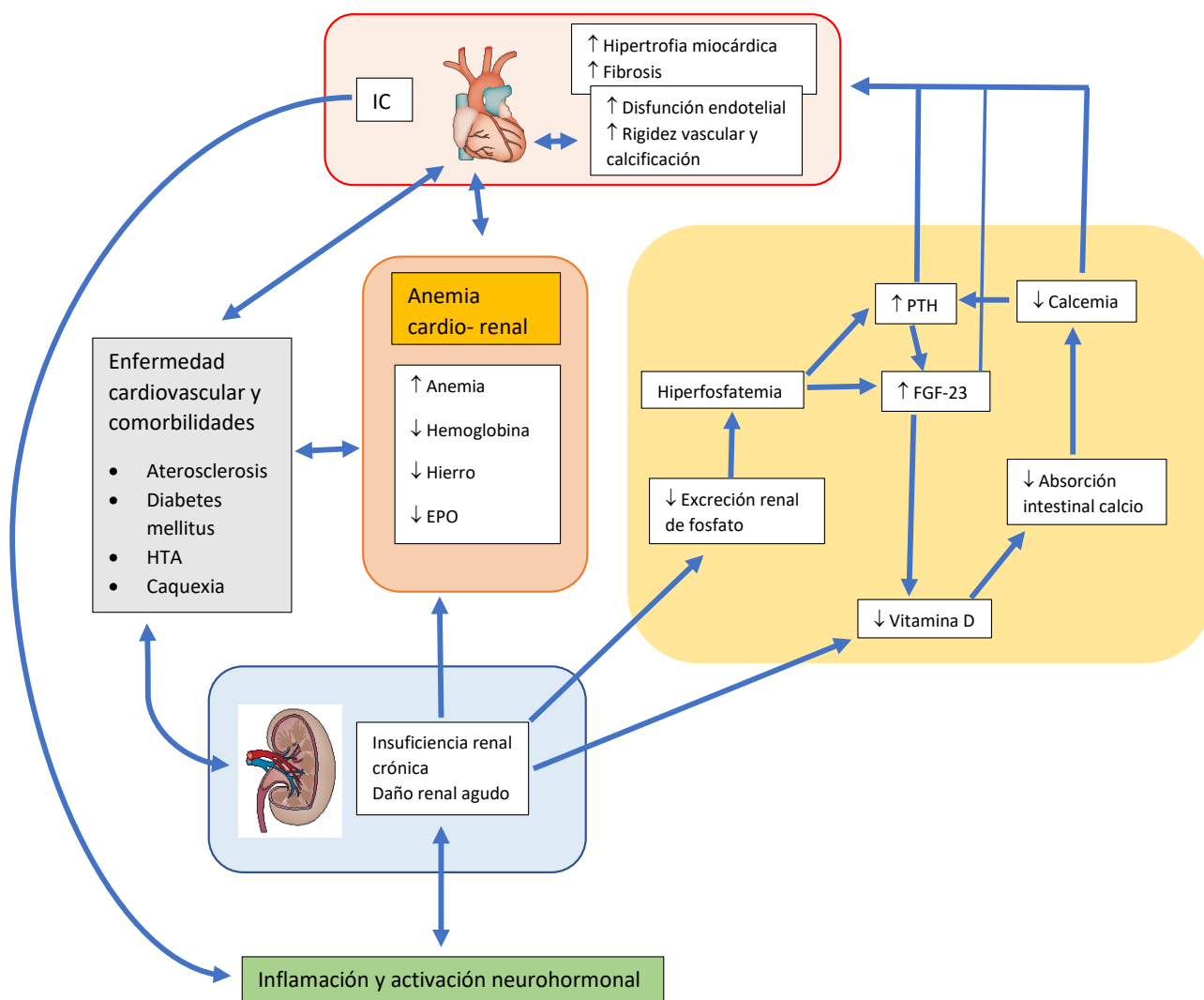


Gráfico 12. Mecanismos asociados a la enfermedad cardiovascular que conducen a la progresión de la IC, la IRC y a la lesión renal aguda. Adaptado de Schefold et al.

Las comorbilidades relacionadas con la enfermedad cardiovascular y la IRC incluyen la inflamación crónica y cambios en la inmunidad celular, el síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis, la anemia y cambios en el metabolismo óseo.

Con referencia a la inflamación, se considera que la de bajo grado, sistémica y crónica, actúa como detonante de la enfermedad cardiovascular y la IRC. Además, el grado de inflamación en IRC e IC predice la mortalidad por todas las causas y es un factor importante en el envejecimiento vascular prematuro. Distintos factores contribuyen a esta inflamación de bajo grado en IC e IRC tales como la retención/expansión de fluidos, que conduce a edema visceral, la actividad simpática y otros factores estresantes, la uremia, la activación crónica del sistema inmune, la activación endotelial, el estrés oxidativo, la obesidad, la dieta, los hábitos de vida o el tabaco. Los marcadores de inflamación circulantes como la proteína C reactiva, la pentraxina-3, IL-10 y la ratio IL-6/IL-10 se incrementan con el empeoramiento de la función renal. La inflamación crónica es un factor mayor para la progresión del deterioro en IC e IRC y, además, tiene un efecto deletéreo sobre el estado nutricional y la composición corporal. Niveles elevados de AT2 conducen a un mayor daño oxidativo al incrementar las especies reactivas del oxígeno por la vía de la NADH y NADPH oxidasa las cuales inducen disfunción endotelial.

La anemia observada en pacientes con TFG muy baja es de tipo normocítico-normocrómico y se debe a la incapacidad del riñón de producir eritropoyetina (EPO). Además de esta reducción de la EPO, la inflamación crónica inhibe la unión de esta en sus receptores mediante efectos inducidos por citoquinas. Actúa además sobre la disponibilidad de hierro, dañando los sistemas de absorción, transporte y reciclaje. La anemia es un factor pronóstico de duración de hospitalización, mortalidad y reingreso en pacientes con IC y anemia (91). Tanto la IC como la IRC pueden acelerar el proceso de anemia de modo que la pérdida de hemoglobina podría no ser únicamente un marcador sino un factor que contribuye a la progresión del síndrome cardio-

renal. Además, la anemia persistente parece que está relacionada con la hipertrofia y la dilatación del VI (92).

El remodelado mineral-óseo que se desarrolla en pacientes con IRC estadio 3 o mayor, es un factor importante en el contexto del síndrome cardio-renal. La reducida capacidad del riñón para excretar el fosfato provoca hiperfosfatemia, lo que a su vez eleva las cifras de parathormona (PTH) y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23). La hiperfosfatemia, la elevación persistente de PTH y el FGF-23, sumados a un déficit de vitamina D, producen una malabsorción de calcio en el intestino, lo que produce toxicidad cardiovascular. El FGF-23 mantiene la homeostasis del fosfato mediante la regulación de la absorción del mismo en los túbulos renales. El mecanismo por el cual la interacción de la hiperfosfatemia, la PTH y el déficit de vitamina D producen toxicidad cardiovascular no se conoce completamente, aunque una explicación plausible podría ser que la vitamina D induce una reducción de la actividad del RAAs y presenta efectos antiinflamatorios (93).

1.5. Factores pronósticos

En vista del gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes con IC, así como de la ingente cantidad de recursos económicos y humanos que requiere, desde hace años se vienen realizando numerosos estudios en un intento de estratificar dichos pacientes con el fin de conocer qué características pueden orientar acerca de cuáles son más susceptibles de un seguimiento más estrecho para evitar hospitalizaciones y mejorar la esperanza de vida. Muchos de estos estudios se han centrado en pacientes con ICFER cuando realmente, como se expuso en la parte de epidemiología de esta introducción, son los pacientes con ICPEP los que más atenciones registran en los servicios de urgencias y en las consultas de rutina. Uno de los factores más estudiados es la influencia de la frecuencia cardíaca (FC) con resultados más o menos uniformes. En un estudio que analizó los resultados de los ensayos PARADIGM-HF y

ATMOSPHERE (94) se valoró la relación entre pronóstico y FC en reposo en pacientes con ICFER en ritmo sinusal y fibrilación auricular (FA), ajustando los resultados con el NT-proBNP. Se estudiaron 13562 pacientes de los cuales un 25% presentaban FA. Los pacientes los dividieron en terciles, diferenciándolos según tuvieran ritmo sinusal (≤ 63 latidos por minuto (lpm), 64-75 lpm, ≥ 76 lpm) o FA, ya que las FC en este último grupo, eran ligeramente superiores (≤ 72 lpm, 73-85 lpm, ≥ 86 lpm). Como resultado, concluyeron que los pacientes que mostraban mayores FC en el grupo con ritmo sinusal, presentaban peor pronóstico en forma de muerte por causa cardiovascular y hospitalizaciones, asociación que no se mostró en el grupo de la FA. Respecto al NT-proBNP, los pacientes en ritmo sinusal presentaban concentraciones mayores cuanto mayor era la FC, mientras que para los pacientes con FA la relación fue inversa con tendencia a la significación estadística ($p=0.06$). En la misma línea existen más estudios que con una mayor o menor población han obtenido resultados similares. En el estudio de Ancion et al. (95), con una muestra más pequeña que el estudio previo referido (672 pacientes), evaluaron la FC al cuarto día del ingreso por ICA y al alta, concluyendo que la FC es un factor predictor de la mortalidad al año, sin embargo no encontraron que la FC al ingreso fuera predictor de mortalidad, ni tampoco diferencias entre supervivencia en los pacientes según su FEVI, además todos los pacientes estaban en ritmo sinusal. Determinaron que el mejor determinante de la mortalidad al año para la FC fueron los valores > 85 lpm al 4º día, y > 80 lpm al alta. También señalaron que los no supervivientes presentaban mayores cifras de NT-proBNP.

Swedberg et al. (96), en el estudio de referencia de la ivabradina (SHIFT) demostraron que al disminuir la FC mejoraba la supervivencia en pacientes en ritmo sinusal. Todos los pacientes de este ensayo clínico presentaban ICFER ($FEVI \leq 35\%$), una FC > 70 lpm al inicio, y se encontraban en situación de estabilidad clínica. Demostraron una disminución del combinado de muerte cardiovascular o reingreso por insuficiencia cardíaca, a expensas fundamentalmente de la reducción de las hospitalizaciones por reagudización de la clínica congestiva, actuando además sobre el remodelado ventricular y la calidad de vida de los pacientes.

En el estudio post hoc de los ensayos ONTARGET/TRASCEND realizado por Lonn et al. (97) sobre 31531 pacientes seguidos durante 5 años, se centraron en la influencia de la FC basal sobre el pronóstico. Para ello trataron la frecuencia como variable de tipo continuo con incrementos de FC de 10 en 10 lpm (<50, 50-59- 60-69, 70-79, 80-89, 90-99 y ≥ 100 lpm) y, además, realizaron el análisis como variable dicotómica, mayor o menor de 70lpm, para poder comparar con otros estudios que usaron esta estrategia. Establecieron que por cada 10 lpm de incremento los eventos cardiovasculares mayores se incrementaban un 22-26%, en el riesgo de muerte cardiovascular un 33-41% y el riesgo de muerte por cualquier causa un 33-39%. También se incrementó el riesgo de ictus de un 12 a un 17% en el análisis multivariante. De igual manera, los resultados fueron similares para el análisis por variable dicotómica, siendo el grupo con FC ≥ 70 lpm el que mayor mortalidad tuvo. Concluyeron que efectivamente la FC es un factor pronóstico independiente de eventos cardiovasculares mayores, muerte cardiovascular, hospitalización y muerte por cualquier causa.

En la misma línea Agewall et al. (98) estudiaron la influencia de la FC sobre el pronóstico de pacientes tras sufrir un infarto de miocardio y que quedan con FEVI reducida o IC. En este estudio además dividieron los pacientes entre aquellos que presentaban ritmo sinusal y FA. Cada incremento de 10lpm en la FC, aumentaba el riesgo de muerte por cualquier causa (RR 1.27, IC 1.21-1.33, $p<0.0001$). En pacientes con FA este incremento de la mortalidad se atenúa (RR 1.14, IC 1.06-1.23, $p=0.0007$). Concluyeron que en los pacientes con FEVI reducida y/o IC post-infarto, una FC mayor se asociaba con eventos cardiovasculares mayores durante el primer año en pacientes sin FA, mientras que en pacientes con FA esta asociación también se producía, aunque de manera más débil.

Muy interesante es la breve revisión de Ponikowski et al. (99) sobre la medición de la FC y la presión arterial en pacientes con IC, dos parámetros sencillos de medir, modificables farmacológicamente y que, además, han demostrado una gran influencia en el pronóstico

(además de la etiología de la IC en el caso de la HTA). En el caso de la FC, señalan que parece claro que el objetivo debe ser alrededor de 60 lpm, aunque la cifra objetivo de presión arterial no está clara. Incide en el beneficio de la monitorización de ambas variables clínicas las cuales pueden proporcionar información pronóstica, y señala además, la necesidad de estudios en este sentido pues la mayoría de las recomendaciones son de consensos y de estudios retrospectivos.

Pérez-Calvo et al. (100) estudiaron la influencia de la presión arterial en pacientes que son hospitalizados por ICA. Para ello recogieron los datos de 581 pacientes (pertenecientes al registro RICA) y los dividieron en cuartiles de acuerdo a su presión arterial media. Observaron que al agruparlos de esta manera aparecían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Estas diferencias consistían principalmente en que los pacientes con una presión arterial media más elevada presentaban un IMC mayor, una FC más alta y un leve incremento en la hemoglobina. En el estudio, finalmente demostraron una reducción de la mortalidad de hasta una 60% durante el seguimiento, en el grupo con la presión arterial media más elevada respecto al grupo con mayor mortalidad que fue el que menor presión arterial media presentaba.

En el ensayo clínico Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) (101) buscaron determinar si un objetivo más bajo de PAS (120mmHg vs 140mmHg) podría reducir los eventos clínicos en aquellos pacientes con un alto riesgo de eventos cardiovasculares. Definieron los pacientes de alto riesgo como mayores de 75 años o con enfermedad vascular conocida, IRC o un riesgo de Framingham mayor de 15%. Para ello aleatorizaron 9361 pacientes en dos grupos, uno con un objetivo de TA < 120mmHg con tratamiento intensivo y otro grupo con el objetivo de < 140mmHg con tratamiento normal. Los pacientes se siguieron durante un periodo de 3.26 años y el ensayo se interrumpió de forma prematura cuando se alcanzó un 25% de reducción de riesgo relativo del objetivo primario (infarto miocardio, síndrome coronario agudo de otro tipo, ictus, insuficiencia cardíaca o muerte por cualquier causa) en el grupo de tratamiento intensivo. La mortalidad por todas las causas fue inferior en el grupo de tratamiento intensivo (RR 0.73,

$p=0.003$), con un leve incremento no significativo de efectos adversos. Este estudio fue tan significativo que influyó en las actualizaciones de las guías americanas de 2013 (102) sobre el manejo de la IC, estableciendo el objetivo de una presión arterial $< 130/80$.

El estudio de Torrente et al. (103) se realizó recopilando de manera prospectiva casos de pacientes que ingresaron por IC en un servicio de Medicina Interna y que posteriormente se siguieron en una consulta de IC monográfica. Se incluyeron 221 pacientes que fueron agrupados en función de su PAS y presión arterial diastólica y se hizo un seguimiento. Midieron la mortalidad global y los reingresos en el primer mes, tercero y sexto de seguimiento. La presión arterial de referencia fue la primera que se les tomó a su llegada a Urgencias. Los resultados concluyeron que, en pacientes con ICA existe una relación inversa entre las cifras de PAS al ingreso y la mortalidad por cualquier causa. Además, esta relación es potente puesto que fueron capaces de demostrarla en un periodo relativamente corto de seguimiento (6 meses) y sobre una población que, por estar en una consulta dedicada a IC, se da por hecho que el tratamiento estaba optimizado, aunque existía una elevada proporción de pacientes con IC-FEP donde no se ha demostrado mejor supervivencia con los fármacos disponibles actualmente.

En el metaanálisis de Rahimi et al. (104) revisaron 64 modelos de predicción de mal pronóstico en pacientes con IC. Los estudios revisados presentaban características muy variadas, tanto poblacionales, como de tamaño muestral y variables. El estudio fue realizado en el año 2014 y refiere que los predictores más potentes de muerte y/o hospitalización fueron edad, función renal, presión sanguínea, natremia, FEVI, sexo, BNP, clase funcional NYHA, diabetes, peso/IMC y capacidad de ejercicio.

El estudio de Conde-Martel et al. (105) en población octogenaria, recoge los factores pronósticos en la población del registro RICA y concluye que la comorbilidad es una de las características más importantes que determina la mortalidad y reingresos en pacientes con IC. Esta población anciana es más frecuente que presente comorbilidades que una población más joven. Sin

embargo, a diferencia de otros estudios, en la población más mayor se objetivó un descenso de comorbilidades cardiovasculares graves (diabetes, obesidad, dislipemia) probablemente relacionada con el hecho de que los pacientes que presentan estas patologías fallecen antes de alcanzar esta edad. La insuficiencia renal tampoco fue un predictor en mayores de 85 años, aunque si en la población más joven. La anemia y la clase funcional NYHA si fueron predictores de mortalidad al año en pacientes mayores. La obesidad en cambio fue un predictor de supervivencia, en la misma línea de otros estudios sobre la “paradoja de la obesidad” (81). Respecto a esta mencionada paradoja, Zachary et al. (106) analizaron este fenómeno en 2252 pacientes que ingresaron por ICA y valoraron los reingresos poniéndolos en relación al IMC. Sus resultados fueron que a pesar de una menor mortalidad (5% vs 8.5%, $p=0.0018$), un mayor IMC incrementa las tasas de reingreso de pacientes ancianos con IC, tanto para aquellos con ICFER (25.7% vs 17.8%, $p=0.032$), como para ICPEP (23% vs 15%, $p=0.048$), no encontraron diferencias entre las causas de ingreso debido a IC o a causas no cardiovasculares. Parissis et al. (107) analizó una población de pacientes ingresados por ICA (base de datos del estudio ALARM-HF) y estudió la relación entre el IMC y el tratamiento recibido y la supervivencia. Sugieren que la mayoría de los pacientes con ICA tienen $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$, los cuales presentan un peor grado funcional NYHA y una mayor presión arterial sistólica (PAS). A su vez, la prevalencia de comorbilidades se incrementó de forma paralela al IMC (HTA, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal crónica). Estos pacientes fueron más propensos a recibir el tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica. En este estudio, la mortalidad intrahospitalaria a corto plazo (30 días) en relación con el IMC, tiene forma de “U”, presentando los pacientes con sobrepeso, una mortalidad inferior a los pacientes con obesidad o normopeso. Diferencias que desaparecen al eliminar los factores de confusión. La “paradoja de la obesidad” concluyen, se ha demostrado en pacientes con ICC y explican que esta “paradoja” se podría deber a una serie de características de los pacientes tales como un diagnóstico más temprano de la IC, mejor estado nutricional, mayor reserva metabólica y a que la adiposidad pueda ejercer

un papel cardioprotector al contrarrestar la activación inflamatoria y neurohormonal. Además, en otros estudios en los que se observa esta paradoja, la mejoría en la supervivencia es a más largo plazo. Los autores realizaron estas aclaraciones porque los resultados en este estudio retrospectivo en pacientes ingresados por ICA fueron contradictorios a otros realizados en la misma línea. Sin embargo, en sus conclusiones confirmaron esta curva en “U” y justificaron estas diferencias por la asimetría en las poblaciones seleccionadas y porque excluyeron pacientes con IMC inferior a 18.5 (entre los cuales pueden encontrarse pacientes con IC terminal afectados de caquexia cardíaca). En relación con los previos por la variable estudiada “peso”, Trullás et al. (108) valoraron el impacto de la pérdida del mismo en pacientes con IC. Para ello analizaron 1003 (finalmente fueron 731) pacientes del registro RICA tomando el IMC basal y valorando la variación en la visita de los 12 meses. De estos pacientes un 57.3% perdieron peso, un 32.7% lo ganaron y un 10% lo mantuvieron. En los resultados, no se observaron diferencias de supervivencia entre los 3 grupos comentados. Igualmente, la mayoría de los fallecimientos durante el seguimiento (mediana de 185 días) se produjeron en el grupo de pacientes con IMC normal - bajo, mientras que el grupo que perdió más de un 5% de peso no incrementó el riesgo de muerte. A diferencia de otros estudios que incluyeron la medición del IMC en sus variables, como el CHARM o el SOLVD, los pacientes de este estudio en población española, eran más ancianos, partían de IMC basales más elevados y diferían en sus características basales (predominio de cardiopatía hipertensiva, IC-FEP...).

Revisada en la fisiopatología la implicación del riñón en la IC, es lógico suponer que las noxas que lo afecten, actuarán también en detrimento del corazón. En el seno de esta relación, nace el síndrome cardio-renal. Casado et al. (109), revisaron en 2011 el valor pronóstico de la función renal en la población del registro RICA. Para ello valoraron 714 pacientes con una mediana de edad de 79 años con predominio de mujeres y cardiopatía hipertensiva como etiología de la IC. Se les realizó un seguimiento con mediana de 80 días y se observó una importante relación entre DFR y mortalidad de manera estadísticamente significativa. Dichos autores atribuyen esta mayor

mortalidad a varias causas tales como la anemia, el menor uso de fármacos para la reducción de la mortalidad en pacientes con IC e insuficiencia renal y el manejo inadecuado de la sobrecarga de volumen.

Otro factor pronóstico estudiado es el sexo, como realizaron Conde-Martel et al. (110) con población del registro RICA. Para ello incluyeron 1772 pacientes (47.2% varones) y estudiaron la mortalidad al año. De manera global la mortalidad fue un 27%, sin existir diferencias entre sexos ($p=0.16$). Sin embargo, al ajustar en función de la edad, observaron que el sexo femenino presentaba menor mortalidad de manera significativa ($p=0.01$). Además, la menor mortalidad del grupo femenino se mantenía al ajustar también por otros factores de riesgo como la anemia, la insuficiencia renal, la hiponatremia, la presión arterial sistólica, el grado funcional NYHA y los tratamientos con betabloqueantes, IECA y ARA2. Las mujeres presentaban cifras de presión arterial sistólica más elevadas, menor prevalencia de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia y una menor capacidad funcional con Índices de Barthel inferiores. Los resultados sugirieron una menor prevalencia de cardiopatía isquémica como factor protector.

Como hemos señalado, son múltiples los estudios llevados a cabo para la valoración de las diferentes variables clínicas con el fin de conocer que factores determinan o matizan el pronóstico de los pacientes con IC. Tal es el caso del estudio de Carrasco-Sánchez et al. (111) en el que valoran como factor pronóstico la presencia de diabetes mellitus tipo 2 en 1082 pacientes con IC. Los pacientes del grupo de la diabetes fueron más propensos a tener HTA, dislipemia, insuficiencia renal, anemia, cardiopatía isquémica y enfermedad arterial periférica. La mortalidad en los pacientes con diabetes fue superior a la de los pacientes que no la tenían (287 fallecidos, 151 con diabetes vs 136, $p=0.002$). Además, los reingresos por IC también fueron más frecuentes en los pacientes con diabetes (RR 1.49, 95% IC 1.19-1.87, $p<0.001$). Igualmente, los pacientes tratados con betabloqueantes, IECAs y ARA2 tuvieron menos mortalidad. No se

encontraron diferencias en las variables estudiadas (mortalidad o reingreso) entre pacientes con ICFEP / ICFER.

Además del ya mencionado NT-proBNP, se han investigado otras variables bioquímicas para determinar si pueden o no usarse como elemento pronóstico. Este el caso del estudio de Arévalo-Lorido et al. (112) que analizó el valor de la hiponatremia como predictor de reingreso, mortalidad y su influencia en la estancia media durante los ingresos hospitalarios. Este estudio realizado sobre la población del registro RICA recogió 973 pacientes ingresados por ICA, de los cuales 147 presentaban $<135\text{mEq/L}$ de natremia pero ninguno presentaba $\leq 120\text{mEq/L}$. Los pacientes con hiponatremia presentaron más comorbilidades desde el inicio. Como parte del protocolo del registro, se llevó a cabo una valoración a los 3 meses en la que valoraron su evolución de acuerdo a la natremia en el ingreso. Concluyeron que la hiponatremia supone un factor de riesgo para las complicaciones durante el ingreso. Además, en el análisis univariante la mortalidad y reingresos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con hiponatremia, hecho que no fue corroborado en el análisis multivariante.

En la misma línea, Yamaguchi et al. (113) analizaron 396 pacientes ingresados por ICA y los cuales fueron divididos según sus valores de lactato deshidrogenasa (LDH) en terciles ($\text{LDH} < 196\text{ U/L}$, bajo), ($196 \geq \text{LDH} < 239\text{ U/L}$, intermedio) y ($\text{LDH} \geq 239\text{ U/L}$, elevado). Posteriormente hicieron un seguimiento para predecir la mortalidad a los 90, 180 y 365 días. Durante el seguimiento fallecieron un 35% de los pacientes, siendo los grupos de LDH intermedio y elevado los que peor supervivencia mostraron.

Se han estudiado otros marcadores bioquímicos para mejorar la estratificación pronóstica de pacientes con IC. En el trabajo de Guisado-Espartero et al. (114) se analizó el papel de la troponina T (TnT) en pacientes ingresados por ICA. Para ello se valoraron 406 pacientes que se distribuyeron en terciles según sus cifras de TnT al ingreso (normal $<0.02\text{ng/ml}$, intermedio $0.02\text{--}0.049\text{ng/ml}$ y elevado $\geq 0.05\text{ng/ml}$). Tras llevar a cabo un análisis multivariante, concluyeron que

los valores de TnT >0.02 constituían un predictor independiente de mortalidad. Además, se estudió la TFG, observando que los pacientes con ICfEP o TFG $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$ y TnT intermedia o elevada, presentaban una mayor mortalidad.

De la unión de variables clínicas y bioquímicas, nacen las escalas de valoración pronóstica para intentar clasificar a los pacientes con IC. De esta manera, el estudio de Montero – Pèrez - Barquero et al. (115) sobre 926 pacientes del registro RICA utiliza el modelo de riesgo SENIORS que se desarrolló para otra población (con algunas diferencias como la edad, algo más mayores en RICA y en el hecho de que SENIORS se basa en población con ICC, mientras que en RICA se trata de pacientes en ICA y con FEVI más elevada). Sin embargo, utiliza variables que también se recogen en el RICA: clase funcional NYHA, infarto de miocardio previo, dimensiones de aurícula izquierda, ácido úrico, IMC, creatinina, cardiopatía isquémica y el test de 6 minutos marcha, no recogido este último en RICA. Estas variables se asocian con las variables pronósticas “muerte por todas las causas u hospitalización de causa cardiovascular” o “muerte por todas las causas” únicamente. En el estudio se caracteriza la escala (sin incluir el test de 6 minutos marcha) sobre la base de datos RICA y posteriormente se correlaciona con lo acontecido durante un año de seguimiento. El estudio concluyó que el modelo de riesgo SENIORS se ajusta razonablemente bien a una población real, aunque presenta variabilidad principalmente en la estimación de mortalidad (incrementando la estimación de riesgo, ver gráfico 13).

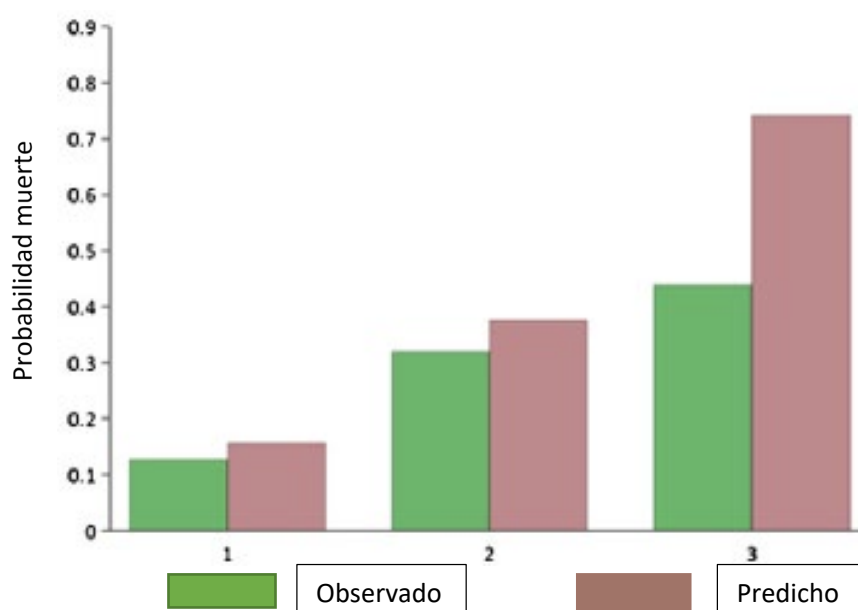


Gráfico 13. Comparativa de la evolución de la población RICA con lo predicho por la escala SENIORS al cabo de un año. Población dividida en tertiles. Adaptado de Montero – Pérez – Barquero et al.

De igual manera y algo más recientemente Martín-Sánchez et al. (116) valoraron la escala de fragilidad ISAR (*Identification of Senior at Risk*) para predecir la mortalidad de pacientes mayores a los 30 días del ingreso por ICA. Para ello, estudiaron población mayor de 65 años que fue atendida en los Servicios de Urgencias Hospitalarios durante 2016 por ICA. Para este estudio se incluyeron 1059 pacientes con una edad media de 85 años. Concluyeron que esta escala es sencilla de aplicar y su puntuación se correlacionaba bien con la probabilidad a corto plazo en pacientes con ICA pese a no estar concebida, desde su desarrollo, para esta patología.

Dada la elevada morbilidad y mortalidad de la IC, se han llevado a cabo estudios incluso para determinar si la especialidad del Médico influye en el pronóstico de estos pacientes. Así Álvarez-García et al. (117) comparó dos registros, el REDINSCOR (Red Española de Insuficiencia Cardíaca) con 2507 pacientes llevados en Unidades de IC por Cardiólogos y el RICA con 2308 ingresados

en Unidades de Medicina Interna y con un seguimiento ambulatorio posterior. La población final seleccionada fueron 2150 de REDINSCOR y 1396 de RICA. Los pacientes se emparejaron por puntaje de propensión y se valoró su situación a los 9 meses. Concluyeron que los pacientes seguidos de manera ambulatoria por Cardiólogos presentaron menos mortalidad con una tasa similar de reingresos. Como posibles causas para esta diferencia, señalaron que la población seguida habitualmente por Internistas precisa menos pruebas, o que normalmente se solicita menos veces el NT-proBNP (a veces porque en los hospitales del registro RICA puede no estar disponible). Otras razones podrían ser que los pacientes de REDINSCOR provenientes de consultas monográficas de IC en hospitales regionales se beneficiarían en mayor medida de técnicas como la terapia de resincronización, desfibriladores o revascularización coronaria como de hecho, se observa, ya que en REDINSCOR estas terapias se aplican en un 16% mientras en el RICA sólo en un 2%. Además, los pacientes seguidos en Consultas de Cardiología tenían el tratamiento mejor optimizado, lo cual también podría explicar esa mejor supervivencia.

II. HIPOTESIS

2. HIPÓTESIS

La combinación de las variables clínicas presión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, permiten estratificar a los pacientes con IC, posibilitando valorar de forma sencilla y adecuada el riesgo de mortalidad.

III. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar la relación entre la combinación de la FC y PAS con las variables clínicas y resultados de morbi-mortalidad en pacientes con IC atendidos en los servicios de Medicina Interna.

Objetivos específicos:

Evaluar el valor de la combinación de la FC y PAS en la estratificación pronóstica para:

1. Mortalidad por todas las causas de los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca.
2. Reingreso por insuficiencia cardiaca.
3. Combinado de mortalidad por todas las causas o reingreso por insuficiencia cardiaca.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos de los pacientes fueron recogidos entre el 9 de Marzo de 2008 y Septiembre de 2013 a través del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA) coordinado por el Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI-IC). Éste es un estudio multicéntrico prospectivo y de cohortes que incluye datos de 52 hospitales públicos y privados en España, que entraron en el estudio de manera voluntaria. El registro se inició en el primer trimestre del año 2008 y se reclutaron un total de 3054 pacientes. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, y se obtuvo un consentimiento informado de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio de acuerdo a los requerimientos de los Comités Éticos de cada hospital. Todos los pacientes ingresados en Unidades de Medicina Interna por IC descompensada y que estuvieran a cargo de médicos que participaban en el registro, fueron incluidos en el presente estudio. Además de dar su consentimiento informado, los pacientes tenían que reunir los siguientes criterios: ser mayor de 50 años, haber ingresado por IC descompensada y cumplir los criterios de la ESC.

Se consideraron criterios de exclusión la IC debida a hipertensión pulmonar, la negación a participar en el estudio y el fallecimiento durante el ingreso índice.

Los pacientes fueron incluidos en el registro en el momento de ingresar por IC. El seguimiento consistió en un mínimo de dos visitas programadas a los tres y a los doce meses. Se permitían visitas adicionales, siempre que fuera necesario y según precisara la situación clínica del paciente. Las variables de valoración fueron los ingresos hospitalarios y el fallecimiento por todas las causas, así como la combinación de ambos eventos. Los datos fueron recogidos en la página web: <http://www.registrorica.org>, que contiene la base de datos, siendo precisa una contraseña para el acceso a la misma. La confidencialidad está garantizada ya que ningún dato personal fue almacenado, excepto la fecha de nacimiento y las iniciales del nombre para evitar

la duplicación de datos. En el estudio actual se incluyeron los datos de aquellos pacientes que cumplieron un año de seguimiento.

4.1. Variables de estudio

El registro incluyó datos sociodemográficos, antecedentes clínicos, comorbilidades (índice de Charlson), el estado para las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel) previo a la descompensación que motivó el ingreso (rango 0-100), datos clínicos (presión arterial, frecuencia cardíaca, peso y altura), complicaciones durante el ingreso y tratamiento prescrito al alta de hospitalización. Con respecto a la severidad de la IC se valoró la clase funcional previa al ingreso índice (NYHA), objetivando la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma, considerando fracción de eyección preservada con FEVI>50%, el índice cardíaco mediante placa de tórax y realizando electrocardiograma.

En la primera determinación analítica al ingreso se recogieron variables bioquímicas que incluyeron función renal, perfiles lipídico y glucémico, ácido úrico, troponina, iones, hemoglobina y péptidos natriuréticos cuando estaban disponibles. La TFG se calculó utilizando la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), definiendo disfunción renal cuando el TFG era menor de 60 ml/min por 1.73 m². Se recogió la medicación al alta de los pacientes incluyendo IECAs, ARA2, beta-bloqueantes, diuréticos, digoxina, estatina y fármacos antivitaminas K.

En este análisis se recogió la información basal a los 3 meses tras el alta para evitar la inestabilidad clínica, mientras que el pronóstico se valoró en aquellos mayores de 70 años con al menos un seguimiento de un año desde el alta (con una media de 9 meses de seguimiento).

4.2. Análisis estadístico

Para la PAS los puntos de corte se basaron en los terciles de la muestra (120 y 140 mmHg) y en el caso de la FC, el punto de corte fue el mismo que se empleó en el estudio BEAUTIFUL (70 lpm) (118) para analizar el patrón de riesgo usando riesgo relativo y un 95% de intervalo de confianza. Cuando se combinaron la FC con la PAS en tres grupos clínicos relevantes se obtuvieron: el grupo de bajo riesgo ($FC < 70 \text{ lpm}$ y $PAS \geq 140 \text{ mmHg}$), el grupo de riesgo moderado ($FC < 70 \text{ lpm}$ y $PAS < 140 \text{ mmHg}$ + $FC \geq 70 \text{ lpm}$ y $PAS \geq 120 \text{ mmHg}$) y el grupo de alto riesgo ($FC \geq 70 \text{ lpm}$ y $PAS < 120 \text{ mmHg}$). Se realizaron curvas de Kaplan-Meier y modelos de regresión de Cox para comparar el riesgo para cada grupo, ambos en todos los pacientes y concretamente en aquellos en ritmo sinusal. Se realizaron dos modelos de regresión de Cox: a) sin ajustar, b) ajustado por edad, sexo, estado clínico, comorbilidad y medicación. Se incluyeron las siguientes variables que, de acuerdo con la bibliografía consultada, podían influir en el pronóstico: edad, sexo, PAS, presión arterial diastólica, FC, NT-proBNP, sodio, betabloqueantes, IMC, clase funcional NYHA, TFG medido por MDRD, diabetes, digoxina, FA, FEVI, acenocumarol y hemoglobina. El análisis multivariante se realizó usando el modelo paso a paso, seleccionando aquellas variables con significación estadística $p < 0.10$ en el análisis univariante.

Se realizó el análisis estadístico usando el programa SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Definimos la significación estadística como $p < 0.05$.

V. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1.Descripción general de la población

Se incluyeron 1551 pacientes con una edad media de 82 años siendo el 56% mujeres. Se dividieron en tres grupos de acuerdo a su riesgo basado en la combinación de FC y PAS: bajo riesgo (n=176), moderado riesgo (n=1089) y alto riesgo (n=286) (tabla 4). Al finalizar el periodo de seguimiento 191 pacientes habían fallecido (12.3%), 191 reingresaron (12.3%) y 360 (23%) murieron o reingresaron.

5.2.Características antropométricas, antecedentes personales y comorbilidad de la población

El IMC medio de la muestra es de 28.4 (categoría sobrepeso) y aunque seguimos en la misma categoría, el IMC disminuye de manera estadísticamente significativa conforme avanzamos en la clasificación de riesgo que hemos establecido.

Variables	Total (N = 1551)	Bajo riesgo (FC < 70 & PAS ≥ 140) (N = 176)	Moderado riesgo (FC < 70 & PAS < 140) + (FC ≥ 70 & PAS ≥ 120) (N = 1089)	Alto riesgo (FC ≥ 70 & PAS < 120) (N = 286)	Valor-p
Edad, años (M ± SD)	81.5 ± 5.5	81.8 ± 5.6	81.4 ± 5.4	81.8 ± 5.9	0.398
Sexo, mujeres, n (%)	861 (56%)	93 (53%)	632 (58%)	136 (48%)	0.005
IMC (M ± SD)	28.4 ± 6.5	29.0 ± 5.8	28.6 ± 6.9	27.2 ± 5.0	0.002

Tabla 4.

La media de PAS de la muestra fue de 130mm Hg, existiendo una diferencia entre las medias de los grupos de alto y bajo riesgo de 48.4mm Hg. En referencia a la PAD, al agruparlos en las tres categorías según su PAS, también hay diferencias estadísticamente significativas (tabla 5).

Cuando se trata la clase funcional NYHA, no obtenemos diferencias en su grado menos grave. A partir de la clase II es más frecuente en el grupo de bajo riesgo mientras que en clase III el grupo más numeroso pertenece al de alto riesgo con el 34% de los pacientes de esta categoría. Sin embargo, cuando nos referimos a la clase IV, el mayor porcentaje (3.4%) lo encontramos en el grupo de bajo riesgo.

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
PAS, mm Hg (M \pm SD)	130.8 \pm 21.1	153.3 \pm 13.3	133.9 \pm 17.9	105.2 \pm 9.2	< 0.001
PAD, mm Hg (M \pm SD)	71.5 \pm 12.7	74.9 \pm 11.6	73.1 \pm 12.7	63.1 \pm 9.4	< 0.001
FC, lpm (M \pm SD)	75.2 \pm 13.7	61.6 \pm 5.9	75.3 \pm 13.3	83.1 \pm 11.9	< 0.001
NYHA I, n (%)	206 (13%)	22 (13%)	151 (14%)	33 (12%)	0.545
NYHA II, n (%)	905 (59%)	112 (64%)	647 (60%)	146 (51%)	0.012
NYHA III, n (%)	408 (26%)	36 (20%)	274 (25%)	98 (34%)	0.001
NYHA IV, n (%)	25 (1.6%)	6 (3.4%)	11 (1.0%)	8 (2.8%)	0.014

Tabla 5.

Variables Etiología	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
Isquémica, n (%)	410 (26%)	58 (33%)	272 (25%)	80 (28%)	0.069
Hipertensiva, n (%)	630 (41%)	72 (41%)	467 (43%)	91 (32%)	0.003
Valvulopatía, n (%)	285 (18%)	29 (16%)	193 (18%)	63 (22%)	0.196
Otros, n (%)	225 (14.5%)	17 (9.7%)	156 (14%)	52 (18%)	0.039

Tabla 6.

Respecto a la etiología de la IC, la más frecuente de manera global fue la causa hipertensiva (41% de los pacientes). Sin embargo, por categorías, la causa hipertensiva fue menos frecuente en el grupo de alto riesgo respecto a los demás grupos de manera estadísticamente significativa (41%, 43% vs 32%, $p=0.003$) (tabla 6).

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor-p
Índice Charlson (M ± SD)	2.8 ± 2.4	2.9 ± 2.4	2.7 ± 2.3	2.9 ± 2.5	0.322
Índice Barthel (M ± SD)	83.9 ± 19.9	84.7 ± 21.2	84.2 ± 19.6	82.5 ± 20.3	0.424

Tabla 7.

No se objetivaron diferencias en cuanto a la comorbilidad ni a la discapacidad entre los grupos de riesgo (tabla 7). Con una media para el Índice de Barthel de 83.9 (con una amplia SD), la población presentaba una dependencia moderada para las actividades básicas de la vida diaria.

El Índice de Charlson, con una media de 2.8, nos indica que la probabilidad de muerte al año, de acuerdo a la comorbilidad de los pacientes, oscila entre un 26-52%.

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor-p
Diabetes, n (%)	663 (43%)	86 (49%)	475 (44%)	102 (36%)	0.012
HTA, n (%)	1.343 (87%)	158 (90%)	959 (88%)	226 (79%)	< 0.001
IAM previo, n (%)	333 (21%)	43 (24%)	220 (20%)	70 (24%)	0.181
EPOC, n (%)	395 (26%)	44 (25%)	256 (24%)	95 (33%)	0.004
FA, n (%)	866 (56%)	82 (47%)	605 (56%)	179 (63%)	0.004

Tabla 8.

Se objetivaron también diferencias respecto a los antecedentes personales (tabla 8), presentando la población del grupo de bajo riesgo un mayor porcentaje de pacientes hipertensos (un 90%) frente al 79% de la población de la categoría de alto riesgo. Los pacientes con EPOC y con FA también fueron más frecuentes en el grupo de pacientes de alto riesgo respecto a los otros grupos (EPOC 33% en el grupo de alto riesgo vs 25%, 24%, $p=0.004$; FA 63% en el grupo de alto riesgo vs 47%, 56%, $p=0.004$). La diabetes, sin embargo, a pesar de ser un factor de riesgo cardiovascular mayor, fue más frecuente en el grupo de bajo riesgo con un 49% vs 36% del grupo de alto riesgo.

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
FEVI,% (M \pm SD)	51.9 \pm 14.9	52.5 \pm 14.3	52.5 \pm 14.7	49.3 \pm 15.7	0.005
FEVI < 40%, n (%)	322 (21%)	31 (18%)	219 (20%)	72 (26%)	0.093
HVI, n (%)	400 (26%)	50 (30%)	286 (27%)	64 (23%)	0.224
BRD, n (%)	190 (12%)	23 (13%)	136 (13%)	31 (11%)	0.690
BRI, n (%)	307 (20%)	33 (19%)	199 (18%)	75 (26%)	0.012

Tabla 9.

En referencia a la FEVI, existieron diferencias mínimas, aunque estadísticamente significativas, siendo la FEVI en el grupo de alto riesgo, discretamente inferior a la de los otros dos grupos (49.3% en el grupo de alto riesgo vs 52.5% y 52.5% en los grupos de bajo y moderado riesgo, $p=0.005$). No encontramos diferencias respecto al porcentaje de pacientes con FEVI reducida entre las tres categorías, aunque si se apreció una tendencia a una proporción mayor de estos pacientes en el grupo de alto riesgo. Se encontraron diferencias en los pacientes que presentaban imagen de bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma (EKG), siendo estos un 26% de la muestra en el grupo de pacientes de alto riesgo (tabla 9).

No se obtuvieron diferencias entre los grupos respecto a la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y tampoco encontramos diferencias en la cantidad de pacientes entre ambos grupos que presentaban imagen de bloqueo de rama derecha en el EKG.

5.3. Determinaciones analíticas

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
Hemoglobina (mg/dL)	12.4 ± 3.2	13.0 ± 8.2	12.3 ± 1.7	12.5 ± 1.7	0.057
Creatinina (mg/dL)	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.7	0.064
Sodio (mEq/L)	140.0 ± 4.0	140.8 ± 3.9	139.9 ± 3.9	139.6 ± 4.1	0.006
TFG (mL/min/1.73 m ²)	57.4 ± 24.0	55.9 ± 21.5	57.2 ± 24.1	58.8 ± 24.9	0.424
TGF < 30, n (%)	83 (5.4%)	11 (6.3%)	56 (5.2%)	16 (5.6%)	0.819
TFG 30–59, n (%)	386 (25%)	51 (29%)	266 (24%)	69 (24%)	0.414
TFG ≥ 60, n (%)	112 (7.2%)	12 (6.8%)	79 (7.3%)	21 (7.3%)	0.974
BNP (pg/mL), n = 101	655 ± 935	587 ± 922	563 ± 893	974 ± 1.040	0.196
NT-proBNP, n = 350	3.672 ± 5.822	2.786 ± 2.863	3.452 ± 5.233	5.001 ± 8.458	0.092

Tabla 10.

Respecto a las determinaciones analíticas, únicamente hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las tres categorías en la natremia, aunque son mínimas. Las cifras de hemoglobina y de creatinina presentan una tendencia a la significación estadística, siendo la diferencia cuantitativa entre los valores de cada grupo, muy pequeña. No encontramos diferencias respecto a la TFG entre categorías, siendo la media de la población de 57,4mL/min/1,73m² ± 24. No hubo diferencias en las cifras de BNP (sólo determinado en 101

pacientes), tampoco las hubo en los pacientes con determinación de NT-proBNP, sin embargo, si que muestra una tendencia a la significación con $p=0.092$. Hay que tener en cuenta que sólo a 350 pacientes de los 1551 que componen el tamaño muestral, se les realizó la determinación de NT-proBNP.

5.4.Tratamiento al alta

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
Digoxina, n (%)	370 (24%)	36 (20%)	256 (24%)	78 (27%)	0.220
Diuréticos de asa, n (%)	1.366 (88%)	160 (91%)	949 (87%)	257 (90%)	0.211
Beta-bloqueantes, n (%)	859 (55%)	89 (51%)	610 (56%)	160 (56%)	0.394
IECA, n (%)	698 (45%)	80 (45%)	481 (44%)	137 (48%)	0.524
ARA2, n (%)	459 (30%)	53 (30%)	331 (30%)	75 (26%)	0.383
Anticoagulantes directos, n (%)	63 (4.1%)	7 (4.0%)	39 (3.6%)	17 (5.9%)	0.197
Acenocumarol, n (%)	750 (48%)	76 (43%)	526 (48%)	148 (52%)	0.201
Espironolactona, n (%)	420 (27%)	36 (20%)	278 (26%)	106 (37%)	< 0.001
Bloqueantes canales calcio, n (%)	294 (19%)	44 (25%)	204 (19%)	46 (16%)	0.056

Tabla 11.

En cuanto al tratamiento recibido por los pacientes, únicamente encontramos diferencias respecto al uso de la espironolactona, que fue más frecuente en el grupo de alto riesgo con un 37%, frente al 20% y 26% de los grupos de bajo y moderado riesgo respectivamente. No

obtuvimos diferencias entre categorías con la digoxina, diuréticos de asa, betabloqueantes, IECA/ARA2, anticoagulantes directos, acenocumarol ni bloqueantes de canales de calcio, aunque con estos últimos sí que se observó una tendencia a la significación (tabla 10).

En resumen, de las características clínicas basales a los 3 meses del alta, la clase NYHA III, la FA, el NT-proBNP y el uso de espironolactona, estuvieron asociados a la categoría de alto riesgo, mientras que la diabetes, el IMC y la natremia se asociaron con bajo riesgo. No hubo diferencias aparentes en las comorbilidades, ni en la FEVI, ni, en otros datos clínicos o biológicos.

5.5. Mortalidad usando FC y PAS por separado

Usando la estratificación por FC de < 70 lpm y ≥ 70 lpm encontramos una tasa de mortalidad del 9,8 y del 13,6% respectivamente (Hazard ratio (HR) 1 y 1,35). Para la PAS ≥ 140 , $\geq 120 - < 140$ y < 120 mmHg, las tasas de mortalidad fueron 8,2, 10,4 y 20,3% respectivamente (HR 1, 1,34 y 2,76).

5.6. Mortalidad en los tres grupos combinando FC y PAS

Usando los grupos de FC < 70 lpm y PAS ≥ 140 mmHg (n=176, bajo riesgo), FC < 70 lpm y PAS < 140 mmHg + FC ≥ 70 lpm (n=1089, moderado riesgo) y FC ≥ 70 lpm, y PAS < 120 mmHg (n=286, alto riesgo), encontramos tasas de mortalidad de 4,5%, 11% y 24% respectivamente desde los 3 meses hasta los 12 meses posteriores al alta (p<0.001).

El análisis multivariante por regresión de Cox para muerte por todas las causas mostró para los grupos bajo, moderado y alto riesgo una HR de 1 (referencia), 1,93 (Intervalo confianza 95%: 0,93-3,99, p=0,077) y 4,32 (Intervalo confianza 95%: 2,04-9,14, p<0.001). El IMC, la clase NYHA,

el MDRD, HTA y la natremia se mostraron como factores pronósticos independientes (gráfico 14, tabla 12, tabla 13).

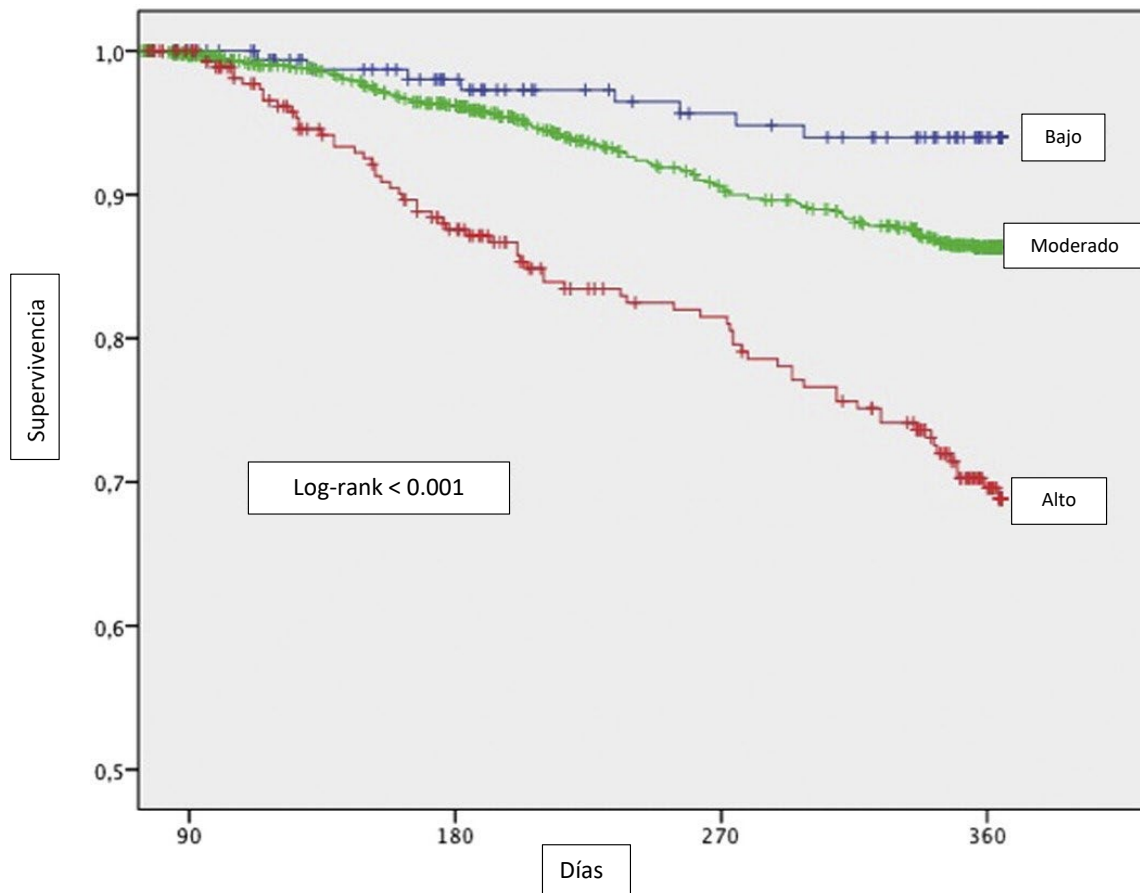


Gráfico 14. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por todas las causas. Bajo riesgo (FC < 70 lpm y PAS \geq 140 mmHg), moderado riesgo (FC < 70 lpm y PAS < 140 mmHg + FC \geq 70 lpm y PAS \geq 120 mmHg), alto riesgo (FC \geq 70 lpm y PAS < 120 mmHg).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de reingreso en los tres grupos.

Para el objetivo compuesto de reingreso por IC o muerte por todas las causas, las tasas fueron 16%, 22% y 34% en los grupos bajo, moderado y alto riesgo respectivamente ($p < 0.001$).

Variables	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Bajo riesgo	1 referencia		1 referencia	
Moderado riesgo	2.29 (1.12 - 4.69)	0.023	1.93 (0.93 – 3.99)	0.077
Alto riesgo	5.76 (2.77 - 11.99)	<0.001	4.32 (2.04 – 9.14)	<0.001
Edad	1.05 (1.02 - 1.08)	<0.001		
Betabloqueante	0.71 (0.54 - 0.95)	0.019		
IMC	0.93 (0.91 - 0.96)	<0.001	0.92 (0.89 - 0.95)	<0.001
NYHA II	0.43 (0.32 - 0.58)	<0.001		
NYHA III	2.56 (1.93 - 3.40)	<0.001	2.67 (1.94 - 3.68)	<0.001
NYHA IV	7.72 (4.39 - 13.58)	<0.001	16.78 (9.03 - 31.17)	<0.001
PAD	0.98 (0.97 - 0.99)	<0.001		
MDRD	0.98 (0.98 - 0.99))	<0.001	0.99 (0.98 - 1.00)	<0.001
Diabetes	1.07 (0.80 - 1.42)	0.648		
Digoxina	1.27 (0.93 - 1.74)	0.131		
FA	0.91 (0.68 - 1.21)	0.5		
Sexo (hombre)	1.28 (0.97 - 1.70)	0.086		
FEVI <40%	1.43 (1.04 - 1.96)	0.029		
Anticoagulación	0.72 (0.27 - 1.94)	0.518		
Hemoglobina	0.81 (0.74 - 0.88)	<0.001		
HTA	1.51 (0.92 - 2.49)	0.104	2.06 (1.18 - 3.61)	0.011
Sodio	0.91 (0.88 - 0.94)	<0.001	0.92 (0.90 - 0.95)	<0.001
Bloq canales calcio	0.95 (0.66 - 1.38)	0.804		

Tabla 12. Análisis univariante y multivariante. Modelo de riesgos proporcionales: muerte por todas las causas a los 9 meses.

	PAS (<120 mmHg)	PAS (120 – 140 mmHg)	PAS (≥ 140 mmHg)
FC (< 70 lpm)	12.9% (n=132)	12.3% (n=204)	4.5% (n=176)
FC (≥ 70 lpm)	23.8% (n=286)	9.5% (n=380)	9.9% (n=373)

Tabla 13. Mortalidad por todas las causas para las diferentes combinaciones de FC y PAS durante los 9 meses de seguimiento.

Código de colores:

	Alto riesgo
	Moderado riesgo
	Bajo riesgo

5.7. Descripción y características antropométricas, antecedentes personales y comorbilidad de la población en ritmo sinusal

Los pacientes en ritmo sinusal supusieron 540 de los 1551 pacientes incluidos, de los que el 54% fueron mujeres. La edad media de este grupo es minimamente inferior al de la población general, con 81,2 años y con un IMC medio de 29. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de riesgo al valorar la edad, el sexo ni el IMC (tabla 14).

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
N Total	540	77	423	40	
N válidos (%)	395 (73%)	58 (75%)	309 (73%)	28 (70%)	0.823
Edad, años (M ± SD)	81,2 ± 5,8	81,4 ± 6,3	81,1 ± 5,7	81,4 ± 6,2	0.921
Sexo, Mujer n, (%)	294 (54%)	42 (55%)	265 (56%)	17 (42%)	0.285
IMC (M ± DS)	29,0 ± 8,5	29,6 ± 6,0	29,1 ± 9,1	27,1 ± 5,1	0.303

Tabla 14.

La media de la PAS en este grupo fue de 133,4 mm Hg, y la diferencia de las medias entre el grupo de bajo riesgo con el de alto riesgo fue de 46 mm Hg. No encontramos diferencias en la clase funcional NYHA hasta llegar al estadio IV en el que, aunque con una muestra escasa, encontramos más pacientes proporcionalmente en el grupo de mayor riesgo (tabla 15).

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
PAS (M \pm DS)	133,4 \pm 20,8	152,1 \pm 12,2	132,6 \pm 19,5	106,0 \pm 8,7	<0.001
PAD (M \pm DS)	70,5 \pm 12,2	73,2 \pm 10,3	70,7 \pm 12,6	63,3 \pm 8,8	<0.001
FC (M \pm DS)	73,3 \pm 13,0	62,1 \pm 5,1	73,8 \pm 12,4	90,0 \pm 9,9	<0.001
NYHA I, n (%)	80 (15%)	13 (17%)	62 (15%)	5 (13%)	0.826
NYHA II, n (%)	330 (62%)	49 (64%)	259 (62%)	22 (56%)	0.750
NYHA III, n (%)	115 (21%)	13 (17%)	93 (22%)	9 (23%)	0.572
NYHA IV, n (%)	12 (2.2%)	2 (2.6%)	7 (1.7%)	3 (7.7%)	0.050

Tabla 15.

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
DM, n (%)	236 (44%)	41 (53%)	181 (43%)	14 (35%)	0.121
HTA, n (%)	482 (89%)	72 (94%)	374 (88%)	36 (90%)	0.410
IAM, n (%)	155 (29%)	26 (34%)	116 (27%)	13 (33%)	0.453
EPOC, n (%)	144 (27%)	21 (27%)	111 (26%)	12 (30%)	0.869

Tabla 16.

Respecto a la diabetes mellitus, el 44% de los pacientes la presentaron sin diferencias entre grupos. Un 89% fueron hipertensos, el 29% de los pacientes habían sufrido un IAM y el 27% padecía EPOC, sin existir diferencias entre los grupos de riesgo (tabla 16).

No se observaron diferencias en los índices de comorbilidad ni dependencia entre los diferentes grupos de riesgo. Respecto al índice de Barthel, la media de 85 con una desviación estándar de casi 20, indica una dependencia moderada en el grupo de pacientes en ritmo sinusal y superponible a la del resto de población de nuestro estudio. El índice de Charlson medio fue de 3, lo que se corresponde con una mortalidad al año de un 52% (tabla 17).

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
Charlson	3,0 ± 2,5	3,1 ± 2,3	3,0 ± 2,5	3,3 ± 2,4	0.765
Barthel	85,0 ± 19,7	88,9 ± 18,3	84,6 ± 19,4	82,1 ± 24,0	0.141

Tabla 17.

Las etiologías más prevalentes de la muestra fueron la isquémica y la hipertensiva con un 37% y un 38% respectivamente, sin existir diferencias entre los grupos de riesgo (tabla 18).

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
Isquémica, n (%)	198 (37%)	33 (43%)	148 (35%)	17 (43%)	0.306
Hipertensiva, n (%)	207 (38%)	28 (36%)	165 (39%)	14 (35%)	0.821
Valvulopatía, n (%)	71 (13%)	8 (10%)	57 (14%)	6 (15%)	0.714
Otras, n (%)	64 (12%)	8 (10%)	53 (13%)	3 (7.5%)	0.586

Tabla 18.

Respecto a los parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos, un 65% de los pacientes en ritmo sinusal presentaban ICfEP, mientras que el 28% mostró HVI. No encontramos diferencias entre los grupos de riesgo al analizar la FEVI, HVI ni los bloqueos de rama (tabla 19.)

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
FEVI \geq 45%	26 (65%)	7 (78%)	16 (59%)	3 (75%)	0.545
HVI, n (%)	146 (28%)	27 (36%)	109 (26%)	10 (26%)	0.247
Bloqueo RD, n (%)	72 (13%)	11 (14%)	54 (13%)	7 (18%)	0.677
Bloqueo RI, n (%)	99 (18%)	12 (16%)	77 (18%)	10 (25%)	0.454

Tabla 19.

5.8. Determinaciones analíticas en la población en ritmo sinusal

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
Hb (mg/dL)	12,5 \pm 4,9	13,9 \pm 12,3	12,2 \pm 1,6	12,3 \pm 2,1	0.030
Cr (mg/dL)	1,4 \pm 0,7	1,4 \pm 0,6	1,4 \pm 0,7	1,5 \pm 0,6	0.729
Na (mEq/L)	139,8 \pm 4,1	141,4 \pm 3,6	139,6 \pm 4,1	140,1 \pm 4,0	0.001
TFG $<$ 30, n (%)	30 (5.6%)	4 (5.2%)	26 (6.1%)	0 (0%)	0.265
TFG 30-59, n (%)	151 (28%)	24 (31%)	114 (27%)	13 (33%)	0.601
TFG $>$ 60, n (%)	25 (4.6%)	3 (3.9%)	20 (4.7%)	2 (5.0%)	0.944
BNP (pg/mL), n=42	565,4 \pm 1.003,0	138,8 \pm 53,5	553,0 \pm 1.019,2	1.305,1 \pm 1.383,6	0.198
NT-ProBNP, n=118	3.800,4 \pm 7.194,6	1.874,3 \pm 1.339,8	3.196,6 \pm 5.357	16.397,0 \pm 18.827,2	$<$ 0.001

Tabla 20.

En relación con los resultados de las determinaciones analíticas (tabla 20), encontramos diferencias únicamente en las cifras de hemoglobina, siendo superiores en el grupo de bajo

riesgo (13.9 mg/dL vs 12.3mg/dL, $p = 0.030$). La diferencia en la natremia entre grupos fue estadísticamente significativa, aunque las diferencias fueron mínimas, considerándose poco relevantes. Las diferencias entre cifras de NT-proBNP si fueron estadísticamente significativas y con diferencias muy marcadas entre el grupo de bajo y alto riesgo (1874 vs 16397, $p < 0.001$).

5.9.Tratamiento al alta de pacientes en ritmo sinusal

En los tratamientos encontramos curiosamente pacientes con digoxina, probablemente porque en algún momento previo se detectó fibrilación auricular, aunque a la hora de realizar el EKG en la primera consulta el paciente estaba en ritmo sinusal. Únicamente fueron 24 pacientes, cifra que no se consideró relevante para las conclusiones. Tan sólo detectamos una tendencia a la significación estadística en los pacientes que tomaban eplerenona, siendo porcentualmente más en el grupo de alto riesgo (16%, 23% y 35%, $p = 0.059$) (tabla 21).

Variables	Total	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Valor - p
Digoxina	24 (4.4%)	0 (0%)	21(5.0%)	3 (7.5%)	0.094
Diuréticos de asa	473 (88%)	72 (94%)	364 (86%)	37 (93%)	0.117
Beta-bloqueantes	320 (59%)	49 (64%)	251 (59%)	20 (50%)	0.362
IECA	250 (46%)	40 (52%)	190 (45%)	20 (50%)	0.465
ARA 2	174 (32%)	24 (31%)	136 (32%)	14 (35%)	0.913
Anticoagulantes directos	7 (1.3%)	0 (0%)	7 (1.7%)	0 (0%)	0.375
Dicumarínicos	72 (13%)	8 (10%)	56 (13%)	8 (20%)	0.347
Eplerenona	124 (23%)	12 (16%)	98 (23%)	14 (35%)	0.059
Aldosterona	120 (22%)	19 (25%)	96 (23%)	5 (13%)	0.285

Tabla 21.

5.10. Mortalidad en los grupos de riesgo combinando FC y PAS en pacientes con ritmo sinusal

Se observó ritmo sinusal en 540 pacientes (un 35% del total) con una mortalidad total del 12%. En los grupos de bajo, moderado y alto riesgo las tasas de mortalidad fueron 2.6%, 10% y 29% (HR 1.0, 3.64 y 12, respectivamente, $p < 0.001$, tabla 22). Mediante curvas de Kaplan – Meier (gráfico 15) se comparó la supervivencia para cada grupo a lo largo del tiempo y se comprobaron las diferencias mediante log-rank, las cuales fueron estadísticamente significativas. El grupo de pacientes en ritmo sinusal tuvo similar resultado que el total de la población para reingreso y el compuesto de reingreso y mortalidad para todas las causas.

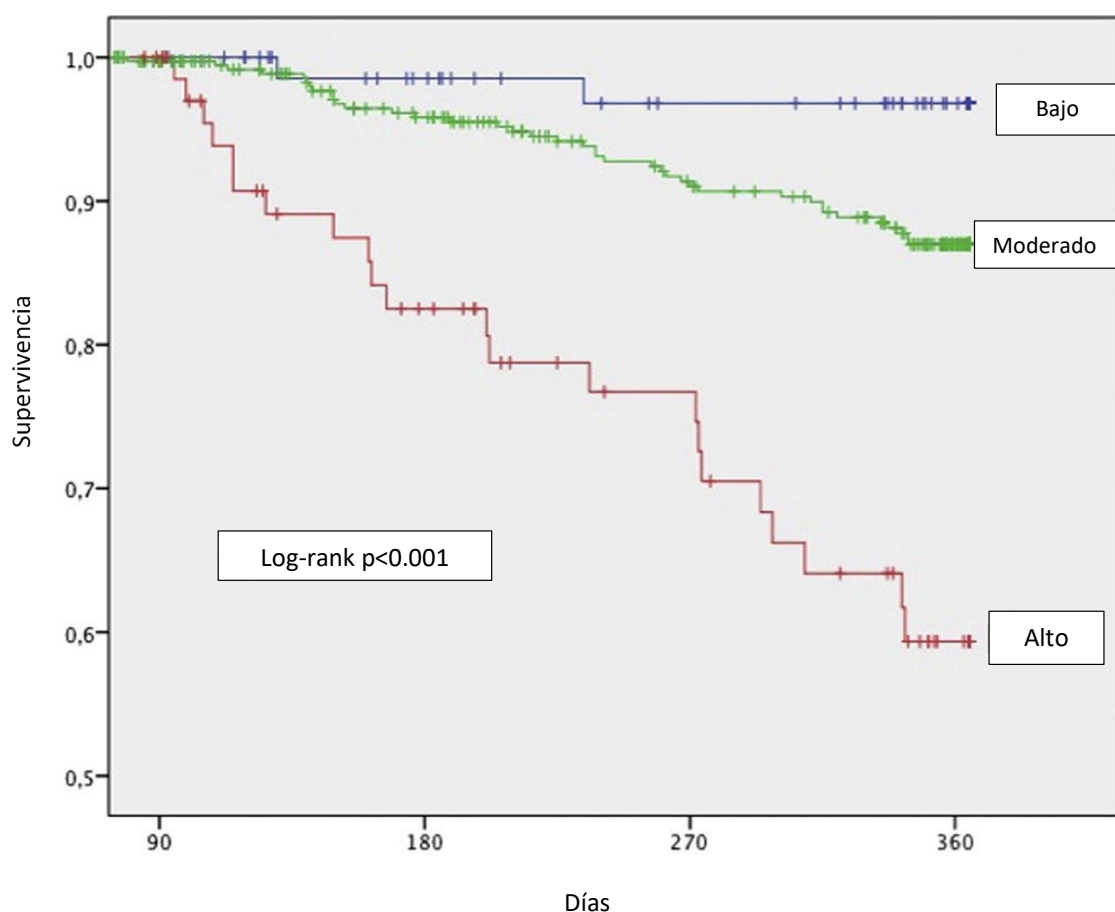


Gráfico 15. Curva de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas en pacientes con ritmo sinusal. Bajo riesgo (FC < 70 lpm y PAS \geq 140 mmHg), moderado riesgo (FC < 70 lpm y PAS < 140 mmHg + FC \geq 70 lpm y PAS \geq 120 mmHg), alto riesgo (FC \geq 70 lpm y PAS < 120 mmHg).

Variables	Univariante		Multivariante	
	HR (95% IC)	Valor - p	HR (95% IC)	Valor - p
Bajo riesgo	1 (ref.)	<0,001	1 (ref.)	<0,001
Moderado riesgo	4,02 (0,97-16,65)	0,055	3,64 (0,85-15,65)	0,082
Alto riesgo	15,36 (3,61-65,35)	<0,001	12,00 (2,67-53,88)	0,001
Edad	1,03 (0,98-1,07)	0,222		
Betabloqueantes	0,98 (0,59-1,62)	0,940		
IMC	0,91 (0,86-0,96)	<0,001	0,91 (0,86-0,96)	0,001
NYHA II	0,34 (0,21-0,57)	<0,001		
NYHA III	2,41 (1,45-4,01)	<0,001	2,82 (1,60-4,99)	<0,001
NYHA IV	12,35 (6,08-25,07)	<0,001	34,95 (15,03-81,28)	<0,001
MDRD	0,99 (0,98-1,00)	0,016		
Diabetes	1,27 (0,78-2,09)	0,337		
Digoxina	2,36 (1,02-5,47)	0,046	2,41 (1,00-5,79)	0,049
Sexo (hombres)	1,22 (0,75-2,00)	0,425		
FEVI < 40%	1,42 (0,84-2,41)	0,190		
Anticoagulación	2,67 (0,65-10,91)	0,172		
Hemoglobina	0,84 (0,72-0,97)	0,022		
HTA	1,36 (0,55-3,39)	0,510		
Sodio	0,90 (0,86-0,95)	<0,001	0,94 (0,89-0,99)	0,026
Bloqu. canales calcio	0,91 (0,48-1,70)	0,763		

Tabla 22. Análisis univariante y multivariante. Modelo de riesgos proporcionales: mortalidad por todas las causas a los 9 meses en pacientes con ritmo sinusal.

Respecto a los pacientes en ritmo sinusal, destacan como variables estadísticamente significativas en el análisis multivariante el IMC, el cual actuaría como factor protector, y la clase funcional NYHA en estadio III y, muy significativamente, en estadio IV con un gran peso en el riesgo (HR 34.95, IC 15.03-81.28). En la tabla también aparece la digoxina la cual no debería estar presente al ser una población de pacientes en ritmo sinusal. Sin embargo, 24 pacientes estaban tomando digoxina teniendo un EKG con ritmo sinusal en las visitas regladas. Debemos suponer que situacionalmente, dichos pacientes debieron de presentar una FA paroxística, lo que condujo a la prescripción de este fármaco. En cualquier caso, aunque las diferencias fueron mínimamente significativas, dicha significación no debería tenerse en cuenta debido a la escasa representatividad de estos pacientes (n=24). El sodio también apareció como factor protector. Sin embargo, las diferencias en los valores de natremia de los diferentes grupos es muy baja.

VI. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio demostraron que en la población evaluada existieron más mujeres en los grupos de bajo y moderado riesgo (53% y 58% vs 48% en el grupo de alto riesgo), resultados que estarían en línea con estudios previos (110) en los que el sexo femenino se mostró como un factor pronóstico determinante, ajustado incluso por otros factores conocidos. Además, aunque no fue determinado durante nuestras evaluaciones, en el estudio mencionado las mujeres presentaban cifras de PAS más elevada, en probable relación con los hallazgos. Otra variable que ha demostrado significación tras el análisis, es el IMC, cuya relación con el riesgo es inversamente proporcional, encontrándose las cifras más bajas en el grupo de alto y moderado riesgo (27.2 y 28.6 vs 29 en el grupo de bajo riesgo), existiendo distintos estudios en línea con dicho resultado (81, 106, 107).

En la clase funcional NYHA también se han observado diferencias estadísticamente significativas, siendo la NYHA II la más frecuente en el grupo de bajo riesgo mientras que la NYHA III fue más frecuente en el grupo de alto riesgo donde existió además una diferencia porcentual importante. En línea con nuestro estudio, Rahimi et al. (104) en su metaanálisis también observó la NYHA como un factor pronóstico de muerte mientras que Conde-Martel (105) también obtuvo resultados en consonancia, asociando la clase funcional NYHA como un predictor de mortalidad al año.

En referencia a la etiología, las dos causas más frecuentes han sido la hipertensiva y la isquémica (41 y 26% de la población estudiada). Dentro de la causa hipertensiva, fue el grupo de alto riesgo donde se presentó con menos frecuencia lo que corrobora los estudios referidos previamente y estaría además de acuerdo con nuestro análisis posterior de los datos.

Se observaron también diferencias en las comorbilidades estudiadas con algunos aspectos a resaltar, tales como que la población diabética, con una gran representación porcentual (43%) fue más frecuente en el grupo de bajo riesgo respecto al de alto riesgo (49% vs 36%, $p=0.012$).

Una posible explicación a este fenómeno, en el que un factor de riesgo cardiovascular de los considerados mayores, aparece asociado con el grupo de bajo riesgo en nuestro estudio, puede deberse a la importante asociación de la diabetes y la obesidad y, como hemos revisado previamente, suponiendo el IMC elevado un factor protector en pacientes con IC.

La FC elevada es un factor pronóstico negativo fundamental siendo consecuencia de una mayor estimulación del sistema autónomo simpático (51-53), que además de elevar la FC produce, como hemos referido previamente, disfunción endotelial, hipertrofia del VI, arritmias auriculares y ventriculares e incluso necrosis miocárdica. En otro sentido, puede que esta “taquicardia” con una contractilidad miocárdica reducida o deteriorada pudiera ir en detrimento del gasto cardíaco, exija un mayor consumo de oxígeno y disminuya el tiempo de diástole para permitir el flujo de sangre coronario.

Es posible además que estos efectos sean diferentes para aquellos pacientes en ritmo sinusal en comparación con los que padecen FA. Como hemos observado en la gradación de riesgo que se ha realizado, los pacientes en ritmo sinusal presentaban un mayor riesgo de mortalidad. En relación con esta menor influencia de la FC en la mortalidad en pacientes con FA, los estudios de Kotecha et al. (119, 120) muestran concordancia con nuestra observación.

Aunque existen abundantes estudios en este sentido, casi todos evalúan las frecuencias cardíacas durante el ingreso (96, 98), peri-ingreso (95) o bien no se especifica con claridad por obtener datos de múltiples estudios (119). Pocos son los que recogen la FC basal del paciente, incluso si nos referimos a población sana. Un ejemplo lo encontramos publicado en JAMA (estudio CARDIA), en el que siguen a una población sana hasta 30 años midiendo las variaciones de la FC en reposo, y donde concluyen que una FC elevada (aunque sea de manera intermitente) se asocia mayor morbilidad y con el desarrollo de IC (121).

Numerosos estudios han demostrado que la FC límite por debajo de la cual se obtiene beneficio o no se produce un efecto deletéreo sobre el pronóstico sería 70 lpm. Como ejemplo caben

destacar los estudios BEAUTIFUL (118), SHIFT (96) (en este ensayo clínico sitúan el punto de corte de FC en 70 lpm como criterio de inclusión) o el ESC-HF-LTR (32) que recoge pacientes ambulatorios con IC a los que sigue durante un año. No limitándose únicamente a ICFER, sino cualquier FEVI, presenta la población de manera que se aprecia el porcentaje de aquellos pacientes que tienen una $FC \geq 70$ lpm y entre las conclusiones incluye que la mayor FC conlleva una mayor mortalidad. Menos en este último estudio presentado en el que su único criterio de exclusión fue ser menor de 18 años, en su mayoría el resto de estudios, únicamente incluyen pacientes con ICFER, con lo que se excluye de manera obvia una población muy numerosa, más cuanto más avanzada sea la edad, por lo que además de no pretender estratificar la población, son poco aplicables al mundo “real”.

Además de la FC, la presión arterial es otra variable clínica que ha mostrado potencial pronóstico, siendo un factor beneficioso, de forma paradójica, cuando está más elevada como hemos observado concretamente con la PAS. Sin embargo, a la hora de relacionarlo con la fisiopatología resulta más difícil que su asociación con la FC, ya que los elementos que intervienen para producir, mantener y acelerar el remodelado cardiaco, como son el RAAs y el sistema nervioso autónomo, son los mismos que de forma fisiológica (o fisiopatológica, según el escenario) producen una elevación de la presión arterial. Este fenómeno viene a llamarse “epidemiología reversa” en la que un factor de riesgo para la IC como es la HTA, una vez que ha producido el daño en el órgano diana, se asocia posteriormente a un mejor pronóstico. Dicho fenómeno, no se ha descrito para otras patologías de carácter crónico (103). Al igual que ocurre con la FC, existen estudios que mencionan este fenómeno. Pérez-Calvo et al. (100) analizó la PA al ingreso de pacientes con ICA, demostrando ya, que cuanto mayor es la PA, mejor era el pronóstico, lo cual es consistente con los resultados del presente trabajo. Además de no analizar conjuntamente con la FC, existen diferencias metodológicas con nuestro estudio, tales como que los pacientes se han seguido únicamente durante un período de 3 meses aunque pese al menor tiempo de seguimiento, obtienen resultados estadísticamente significativos a favor de

una mayor mortalidad cuanto más baja es la PA media al ingreso; también se ha utilizado la PA media $((PAS+(2 \times PAD))/3)$ al ingreso, lo que tiene como propósito demostrar una asociación y no la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo según mortalidad.

En el mismo sentido hay otros estudios como el de Torrente et al. (103) con una metodología más parecida, en los que se recopilaban datos de los pacientes ingresados por ICA en una unidad de Medicina Interna, con un seguimiento durante un año y visitas al primer, tercer y sexto mes desde el alta. La diferencia con nuestro estudio radica en que los pacientes se siguen durante un periodo menor de tiempo (6 meses vs una media de 9 meses en el nuestro), el tamaño muestral es menor (221 vs 1551) y al hecho de que son pacientes seleccionados por su gravedad para acudir a una consulta monográfica de IC, con lo que es posible que exista un sesgo de selección al ser pacientes con una mayor carga de morbilidad por patología neurológica o que indique su aislamiento, ya que en algunos casos, según los autores presentan situaciones que “impiden o dificultan su traslado a las consultas”.

Hasta ahora hemos mencionado las dos variables clínicas estudiadas por separado para establecer la base sobre la que reflexionar acerca de lo que aporta nuestro estudio. Con referencia a otros estudios que se han desarrollado en la misma línea, en el estudio italiano de Antonini et al. (122) se valoró como factor pronóstico de mortalidad intrahospitalaria una serie de variables, entre las que incluyeron la FC y la PAS, además de la edad y la creatinina, concluyendo que el índice calculado se trata de un factor pronóstico independiente. Este reciente estudio que realizaron sobre una base de pacientes, presenta notables diferencias con el nuestro, así como con la población que hemos evaluado. En primer lugar, el algoritmo, aunque es simple, sigue siendo más complejo que el nuestro, problema que como veremos posteriormente, es una posible causa de que no se usen de manera generalizada, otras formas de estratificación estudiadas. Además valora la mortalidad intrahospitalaria en el ingreso, recoge pacientes ingresados en Cardiología, por lo que la mayoría son pacientes con cardiopatía

isquémica, y presentan una FEVI media inferior a la de nuestro estudio (37.7% vs 51.5% en el nuestro), siendo además pacientes más jóvenes (edad media 72.4 años). Por tanto existen claras diferencias respecto a la población a la que podemos aplicar este índice que calculan.

En referencia con los sistemas que combinan múltiples variables para obtener una estratificación del riesgo de mortalidad en pacientes con IC, tenemos un buen ejemplo en el estudio MUSIC (MUerte Súbita por Insuficiencia Cardíaca) que combina 10 variables para discriminar aquellos pacientes con más riesgo de muerte (123). Obviamente la complejidad de este sistema es mucho mayor y menos manejable que el que valoramos en nuestro estudio. De los mismos autores es la propuesta de modelo de valoración de riesgo de mortalidad mediante criterios electrocardiográficos tras realizar EKG ambulatorio de 24h -Holter- (124), en el que además de precisar la realización del Holter a todos los pacientes, emplean una serie de criterios claramente más complejos que la simple medida de la PA y la FC. En línea con el mismo estudio MUSIC, otros autores valoran con similares variables el riesgo de muerte súbita cardíaca y fallo de bomba en pacientes con IC (125). Otro estudio, esta vez encaminado a predecir las rehospitalizaciones (126) del registro REDINSCOR, utiliza variables clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y bioquímicas, y estratifican a los pacientes en tres grupos según el riesgo de reingreso. Dicho estudio, sin embargo, posee importantes limitaciones tales como excluir a los pacientes con ICFEP.

Por tanto, son múltiples los intentos por obtener un método para clasificar a los pacientes mediante la combinación de variables con el objetivo de ser más precisos, aunque la mayoría son sistemas más complejos que el que mostramos en nuestro estudio.

Es interesante comentar que un trabajo sobre el registro ADHERE con 65.275 pacientes, la mitad aproximadamente para desarrollar el modelo estadístico y la otra mitad para validarlo, ya describe la estratificación en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto, con el grupo intermedio subdividido en otros tres subgrupos para clasificar y predecir la mortalidad

intrahospitalaria de pacientes ingresados por ICA (127). De los factores pronósticos objetivados, el de mayor peso fue el BUN (blood urea nitrogen), siendo el segundo en importancia la PAS, el cual se considera un factor deletéreo cuando es inferior a 115 mm Hg, un valor muy próximo al que establecemos para separar los grupos de alto y moderado riesgo. La principal diferencia con el presente estudio, desde el punto de vista del planteamiento, es que está desarrollado para pacientes ingresados.

El estudio de Oh et al. (128) realizado sobre una población coreana con 5625 pacientes ingresados por ICA y seguidos durante 5 años, valora los factores pronósticos y la supervivencia de los pacientes mayores de 80 años vs los menores de esta edad. Los autores señalan que su intención fue analizar una población sobre la que existe un “vacío” en cuanto a la falta de evidencia respecto al tratamiento y seguimiento de estos pacientes, que definen como del “mundo real”. Este enfoque estaría en consonancia con nuestro estudio respecto a la edad de la población y objetivos; ahora bien, todos los pacientes fueron valorados por Cardiólogos dedicados a IC para optimizar el tratamiento, un hecho que estaría más alejado de la realidad de los pacientes octogenarios que ingresan en un hospital en nuestro medio. Además, existen diferencias significativas en la población estudiada respecto a nuestro estudio: menor proporción de pacientes con FA, menos pacientes con ICfEP y un IMC inferior a la media de nuestros pacientes, por poner algunos ejemplos, aunque esto último puede ser una diferencia de tipo racial o étnica. Las conclusiones respecto a la PAS como factor pronóstico de mortalidad se encuentran en la misma línea de nuestro estudio. Sin embargo, difieren en el sentido de que las cifras que menor mortalidad asocian son 123 – 125 mm Hg, empeorando conforme disminuye o aumenta desde esa cifra, es decir, la curva de mortalidad tiene forma de “U”. Esta diferencia en los umbrales o, con nuestros puntos de corte, se podría explicar mediante diferentes mecanismos tales como las diferencias en las características de la población y que un menor IMC suele asociarse basalmente con menor PA. Además, su PAS media fue de 115.9 mm Hg vs 130.8 mm Hg en nuestro estudio. Otro motivo para esta diferencia es que sus tratamientos

han sido optimizados por Cardiólogos dedicados a IC y, aunque la población objetivo de su estudio tiene una proporción de clase de fármacos similar a la de nuestro estudio, no está claro hasta que dosis individual han llegado, es decir, cuanto fuerzan la aplicación sistemática de las guías de práctica clínica en una población más frágil, aunque refieren que no se cumplen estrictamente (lo que estaría de acuerdo con estudios previos (129)). Asimismo no podemos comparar las tasas de mortalidad para achacar que sea mayor que en nuestro estudio por tener el suyo una duración superior.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, constituyen el primer análisis que combina información sobre FC y PAS en pacientes mayores (media de edad 81.5 años) con IC, que además presentan un elevado porcentaje de ICPEP (FEVI media 51.9%) y que incluyen un grupo importante de pacientes con FA, demostrando una adecuada capacidad de diferenciar los grupos de bajo, moderado y alto riesgo de muerte por todas las causas en comparación con cada uno en solitario. La mayoría de los estudios que valoran predictores de mortalidad, han considerado variables simples. Sin embargo, en un mismo paciente, coexisten múltiples factores de riesgo por lo que es razonable, intentar obtener un predictor que use una combinación de estas variables, siendo este el objetivo de nuestro estudio.

Nuestros hallazgos son consistentes con otros estudios publicados que combinan la FC y la PAS para predecir la mortalidad en esta población, tal es el caso del estudio de Miura et al. (130), con unos puntos de corte para la FC de 70 lpm y de PAS 89 mm Hg y 115 mm Hg los cuales son en parte, similares a los planteados por nosotros. Llegando a conclusiones parecidas, difieren sin embargo en que la población estudiada es más joven (edad media 67.9 años) y todos presentan ritmo sinusal.

6.1. Limitaciones

El objetivo de este estudio fue incluir a pacientes que ingresan en unidades de Medicina Interna. Algunos de los cuales, por sus características o gravedad, fueron incapaces de prestar su

consentimiento, lo cual podría haber introducido un sesgo de selección. Por otro lado, el grupo de riesgo moderado es mucho más grande que los otros dos, aunque tras el ajuste estadístico se descartó que pudiera tener alguna influencia en los resultados. Los puntos de corte para la FC y la PAS se seleccionaron arbitrariamente, basándonos en estudios previos. Sin embargo, funcionaron bien para el propósito del estudio y nuestro análisis. Finalmente, no hemos realizado un estudio de validación interna (por ejemplo, tomando una muestra como cohorte) ya que consideramos que la mejor manera de probar la validez de la utilidad sería mediante su uso en una cohorte externa de manera prospectiva.

VII. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, el sexo femenino, la etiología hipertensiva de la IC, la HTA, el IMC más elevado y la diabetes fueron más frecuentes en el grupo de bajo riesgo. Por el contrario, el uso de la espironolactona al alta hospitalaria y la presencia de fibrilación auricular, estuvieron más presentes en el grupo de alto riesgo.
2. En el estudio multivariante, las variables asociadas con un peor pronóstico fueron la clase funcional NYHA III y NYHA IV y el filtrado glomerular por MDRD. En cambio, se obtuvo el IMC como un factor protector con HR 0.92.
3. Nuestros resultados sugieren que el resultado de combinar la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica nos puede proporcionar una herramienta simple, confiable y económica para estratificar a los pacientes y evaluar su riesgo de mortalidad por todas las causas y el combinado de reingreso por insuficiencia cardiaca o muerte por todas las causas.
4. Este sistema tiene la suficiente simplicidad como para hacerlo asequible para el uso en una Consulta de Atención Primaria, Medicina Interna e incluso de Cardiología.

VIII. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

8. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADH: hormona antidiurética

ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina tipo 2

ARM: antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

AT1: receptor angiotensina II de tipo 1

AT2: receptor de angiotensina II de tipo 2

BB: betabloqueantes

DFR: deterioro de la función renal

EKG: electrocardiograma

ESC: European Society of Cardiology

ESC-HF-LTR: European Society of Cardiology Heart Failure Long Term Registry

FA: fibrilación auricular

FC: frecuencia cardíaca

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FGe: filtrado glomerular estimado (ml/min/1.73m²)

FGF-23: factor de crecimiento de fibroblastos 23

GMPC: guanosínmonofosfato cíclico

GWTHG-HF: Get With The Guidelines-Heart Failure

HTA: hipertensión arterial

HR: hazard ratio

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IC: insuficiencia cardíaca

ICA: insuficiencia cardíaca aguda

ICC: insuficiencia cardíaca crónica

ICFEM: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia

ICFEP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

ICFER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IL: interleukina

IMC: índice de masa corporal ($\text{Kg}/(\text{talla en metros})^2$)

IRC: insuficiencia renal crónica

LDH: lactato deshidrogenasa

LPM: latidos por minuto

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

NFAT: factor nuclear de células T activadas

NYHA: New York Heart Association

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PIA: presión intraabdominal

PIGF: factor de crecimiento placentario

PPR: presión de perfusión renal

PPR: receptores de reconocimiento de patrón

PTH: parathormona

RAAs: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TGF- β : factor de crecimiento transformante tipo β

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

TnT: troponina T

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

XIX. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891-975.
2. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasan RS, Jeppesen JL, Smith JG, et al. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*. 2017;135(13):1214-23.
3. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(6):996.
4. Yeung DF, Boom NK, Guo H, Lee DS, Schultz SE, Tu JV. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007. *Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(14):E765-E73.
5. Bleumink G, Knetsch A, Sturkenboom M, Straus S, Hofman A, Deckers J, et al. *European Heart Journal*. 2004;25(18):1614-9.
6. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
7. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis: A Community Perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(18):1695-702.
8. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-77.
9. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):317-27.
10. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):76-84.
11. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
12. Rosengren A, Åberg M, Robertson J, Waern M, Schaufelberger M, Kuhn G, et al. Body weight in adolescence and long-term risk of early heart failure in adulthood among men in Sweden. *European Heart Journal*. 2016:ehw221.
13. Lee M-S, Flammer AJ, Li J, Lennon RJ, Singh M, Holmes DR, et al. Time-Trend Analysis on the Framingham Risk Score and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Without Prior History of Coronary Vascular Disease Over the Last 17 Years: A Study From the Mayo Clini. *Clinical Cardiology*. 2014;37(7):408-16.

14. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):934-45.
15. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251-9.
16. Farre N, Vela E, Cleries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172745.
17. Gallego Catalan JA, Garcia Dominguez S, Anaya Casbas MT, Alvarez Pardo JL, Aznar Gimenez R, Cordoba Garcia R. [The epidemiology of heart failure in the elderly]. *Aten Primaria*. 1994;14(2):624-6.
18. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodriguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol*. 2001;87(12):1417-9.
19. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalence of Heart Failure in the Spanish General Population Aged Over 45 Years. The PRICE Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2008;61(10):1041-9.
20. Sayago-Silva I, Garcia-Lopez F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(8):649-56.
21. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. 2011;151(1):40-5.
22. Galindo Ortego G, Esteve IC, Gatiús JR, Santiago LG, Lacruz CM, Soler PS. [Heart failure patients in Primary Care: aging, comorbidities and polypharmacy]. *Aten Primaria*. 2011;43(2):61-7.
23. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(6):613-25.
24. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservationalResearch Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808-17.
25. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(11):998-1005.
26. Desai AS, Claggett B, Pfeffer MA, Bello N, Finn PV, Granger CB, et al. Influence of Hospitalization for Cardiovascular Versus Noncardiovascular Reasons on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction. 2014;7(6):895-902.

27. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. Population Impact of Heart Failure and the Most Common Forms of Cancer. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3(6):573-80.
28. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, et al. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(8):716-26.
29. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes A-C, Millett ERC, et al. Temporal Trends and Patterns in Mortality After Incident Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2019;4(11):1102.
30. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, et al. Temporal Trends and Patterns in Mortality After Incident Heart Failure: A Longitudinal Analysis of 86000 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2019.
31. Franco J, Formiga F, Corbella X, Conde-Martel A, Llacer P, Alvarez Rocha P, et al. De novo acute heart failure: Clinical features and one-year mortality in the Spanish nationwide Registry of Acute Heart Failure. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(4):127-34.
32. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1574-85.
33. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476-86.
34. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014;171(3):368-76.
35. Corrao G, Ghirardi A, Ibrahim B, Merlino L, Maggioni AP. Burden of new hospitalization for heart failure: a population-based investigation from Italy. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(7):729-36.
36. Parissis J, Athanasakis K, Farmakis D, Boubouchairopoulou N, Mareti C, Bistola V, et al. Determinants of the direct cost of heart failure hospitalization in a public tertiary hospital. *International Journal of Cardiology*. 2015;180:46-9.
37. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2012;126(4):501-6.
38. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, Rosales AG, Chan WW. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2015;116(7):1088-92.
39. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(9):1132-40.
40. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(3):245-8.
41. Campos-Arjona R, García-Pinilla JM, de Teresa-Galván E. Insuficiencia cardíaca aguda. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2019;12(89):5237-44.

42. Sanchez-Marteles M, Rubio Gracia J, Gimenez Lopez I. Pathophysiology of acute heart failure: a world to know. *Rev Clin Esp.* 2016;216(1):38-46.
43. Lledó AG, Romo EMG, Delgado JG. Insuficiencia cardíaca crónica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2019;12(92):5414-26.
44. Lüscher TF. Heart failure and left ventricular remodelling in HFrEF and HFpEF. *European Heart Journal.* 2016;37(5):423-4.
45. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, Morris DA, Burkhardt F, Baudisch A, et al. Right ventricular strain in heart failure: Clinical perspective. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2017;110(10):562-71.
46. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nature Reviews Cardiology.* 2016;13(1):28-35.
47. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(7):589-96.
48. Damman K, Van Deursen VM, Navis G, Voors AA, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(7):582-8.
49. Rubio-Gracia J, Gimenez-Lopez I, Damman K, Sanchez-Marteles M, Garces-Horna V, Josa-Laorden C, et al. Intraabdominal pressure and worsening renal function during decompensations of heart failure. A preliminary report from the PIA study. *Rev Clin Esp.* 2019;219(5):229-35.
50. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW, et al. The Pathophysiological Role of Interstitial Sodium in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65(4):378-88.
51. Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. Sympathetic activation in congestive heart failure: an updated overview. *Heart Failure Reviews.* 2019.
52. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135(3):302-7.
53. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma Norepinephrine Predicts Survival and Incident Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease. *Circulation.* 2002;105(11):1354-9.
54. Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019.
55. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21-32, vii.
56. Yoshida M, Ma J, Tomita T, Morikawa N, Tanaka N, Masamura K, et al. Mineralocorticoid Receptor Is Overexpressed in Cardiomyocytes of Patients With Congestive Heart Failure. *Congestive Heart Failure.* 2005;11(1):12-6.
57. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019;111:18-25.

58. Wong PCY, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Advances in Physiology Education*. 2017;41(2):179-85.
59. Mallick A, Januzzi JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Revista Española de Cardiología*. 2015;68(6):514-25.
60. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):251-65.
61. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: The cytokine hypothesis. *Journal of Cardiac Failure*. 1996;2(3):243-9.
62. Spillmann F, Van Linthout S, Miteva K, Lorenz M, Stangl V, Schultheiss HP, et al. LXR agonism improves TNF-alpha-induced endothelial dysfunction in the absence of its cholesterol-modulating effects. (1879-1484 (Electronic)).
63. Spillmann F, Miteva K, Pieske B, Tschöpe C, Van Linthout S. High-Density Lipoproteins Reduce Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(8):1774-7.
64. Van Linthout S, Spillmann F, Lorenz M, Meloni M, Jacobs F, Egorova M, et al. Vascular-Protective Effects of High-Density Lipoprotein Include the Downregulation of the Angiotensin II Type 1 Receptor. *Hypertension*. 2009;53(4):682-7.
65. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(2):104-16.
66. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(6):2111-7.
67. Wu CK, Lee JK, Chiang FT, Yang CH, Huang SW, Hwang JJ, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase. *Crit Care Med*. 2011;39(5):984-92.
68. Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, Colucci WS. Interleukin-1 beta modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. 1995;96(2):1093-9.
69. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. 1993;92(5):2303-12.
70. Klingenberg R, Lüscher TF. Rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: two cousins engaging in a dangerous liaison. *European Heart Journal*. 2015;36(48):3423-5.
71. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *European Heart Journal*. 2015;36(8):482-9.
72. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*. 2000;52(4):595-638.
73. Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Charlott M, Olesen JB, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *European Heart Journal*. 2012;33(16):2054-64.
74. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *European Heart Journal*. 2016:ehw208.

75. Zhai AB, Haddad H. The impact of obesity on heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 2017;32(2):196-202.
76. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1821-30.
77. Castoldi A, Naffah De Souza C, Câmara NOS, Moraes-Vieira PM. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Frontiers in Immunology*. 2016;6.
78. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, et al. Adiponectin Replenishment Ameliorates Obesity-Related Hypertension. *Hypertension*. 2006;47(6):1108-16.
79. Sam F, Duhaney TA, Sato K, Wilson RM, Ohashi K, Sono-Romanelli S, et al. Adiponectin deficiency, diastolic dysfunction, and diastolic heart failure. *Endocrinology*. 2010;151(1):322-31.
80. Shibata R, Ouchi N, Ohashi K, Murohara T. The role of adipokines in cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*. 2017;70(4):329-34.
81. Trullas JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al. [Paradox of obesity in heart failure: results from the Spanish RICA Registry]. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(15):671-7.
82. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-71.
83. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(4):312-24.
84. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):569-82.
85. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, et al. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:1-16.
86. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling. *Circulation*. 2013;128(4):388-400.
87. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(7):387-407.
88. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(15):1696-706.
89. Piccoli M-T, Bär C, Thum T. Non-coding RNAs as modulators of the cardiac fibroblast phenotype. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2016;92:75-81.
90. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, Lejemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American Heart Journal*. 2005;149(2):209-16.

91. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Relation of Low Hemoglobin and Anemia to Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure (Insight from the OPTIMIZE-HF Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(2):223-30.
92. Ibernón M, Moreso F, Ruiz-Majoral A, Sarrias X, Sarrias M, Grinyó JM, et al. Contribution of Anemia and Hypertension to Left Ventricular Hypertrophy During the Initial 2 Years After Renal Transplantation. 2011;43(6):2199-204.
93. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(10):610-23.
94. Docherty KF, Shen L, Castagno D, Petrie MC, Abraham WT, Bohm M, et al. Relationship between heart rate and outcomes in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019.
95. Ancion A, Tridetti J, Nguyen Trung ML, Oury C, Lancellotti P. Serial heart rate measurement and mortality after acute heart failure. *ESC Heart Failure*. 2019.
96. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
97. Lonn EM, Rambihar S, Gao P, Custodis FF, Sliwa K, Teo KK, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(2):149-59.
98. Agewall S, Tjessem LH, Rossignol P, Zannad F, Atar D, Lamiral Z, et al. Heart rate prediction of outcome in heart failure following myocardial infarction depend on heart rhythm status an analysis from the high-risk myocardial infarction database initiative. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:274-81.
99. Ponikowski P, Spoletini I, Coats AJS, Piepoli MF, Rosano GMC. Heart rate and blood pressure monitoring in heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl M):M13-m6.
100. Perez-Calvo JI, Montero-Perez-Barquero M, Camafort-Babkowski M, Conthe-Gutierrez P, Formiga F, Aramburu-Bodas O, et al. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJM*. 2011;104(4):325-33.
101. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103-16.
102. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776-803.
103. Torrente Iranzo S, Garcés Horna V, Josa Laorden C, Rubio Gracia J, Ruiz Laiglesia FJ, Sánchez Marteles M, et al. Influencia de la presión arterial al inicio de las descompensaciones en el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca. *Medicina Clínica*. 2017;149(4):147-52.
104. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk Prediction in Patients With Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(5):440-6.

105. Conde-Martel A, Formiga F, Perez-Bocanegra C, Armengou-Arxe A, Muela-Molinero A, Sanchez-Sanchez C, et al. Clinical characteristics and one-year survival in heart failure patients more than 85 years of age compared with younger. *Eur J Intern Med.* 2013;24(4):339-45.
106. Cox ZL, Lai P, Lewis CM, Lindenfeld J. Body mass index and all-cause readmissions following acute heart failure hospitalization. *Int J Obes (Lond).* 2019.
107. Parissis J, Farmakis D, Kadioglou N, Ikonomidis I, Fountoulaki E, Hatzigelaki E, et al. Body mass index in acute heart failure: association with clinical profile, therapeutic management and in-hospital outcome. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18(3):298-305.
108. Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Carrera-Izquierdo M, Grau-Amorós J, Chivite-Guillén D, et al. Impact of weight loss on mortality in chronic heart failure: Findings from the RICA Registry. 2013;168(1):306-11.
109. Casado J, Montero M, Formiga F, Camafort M, Sánchez C, Muela A, et al. Función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca: valor pronóstico. *Revista Clínica Española.* 2012;212(3):119-26.
110. Conde-Martel A, Arkuch ME, Formiga F, Manzano-Espinosa L, Aramburu-Bodas O, González-Franco Á, et al. Diferencias en función del sexo en el perfil clínico y pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca. *Resultados del Registro RICA.* 2015;215(7):363-70.
111. Carrasco-Sánchez FJ, Gomez-Huelgas R, Formiga F, Conde-Martel A, Trullàs JC, Bettencourt P, et al. Association between type-2 diabetes mellitus and post-discharge outcomes in heart failure patients: Findings from the RICA registry. 2014;104(3):410-9.
112. Llorido JCA, Gómez JC, Formiga F, Pérez-Barquero MM, Vila JCT, Bodas OA, et al. Hyponatremia as predictor of worse outcome in real world patients admitted with acute heart failure. 2013;20(5):506-12.
113. Yamaguchi S, Abe M, Arakaki T, Arasaki O, Shimabukuro M. Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase for Mid-Term Mortality in Acute Decompensated Heart Failure: A Comparison to Established Biomarkers and Brain Natriuretic Peptide. *Heart Lung Circ.* 2019.
114. Guisado Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas O, Arias-Jimenez JL, Formiga F, Roca-Villanueva B, et al. Troponin T in acute heart failure: Clinical implications and prognosis in the Spanish National Registry on Heart Failure. *European Journal of Internal Medicine.* 2014;25(8):739-44.
115. Montero-Perez-Barquero M, Manzano L, Formiga F, Roughton M, Coats A, Rodríguez-Artalejo F, et al. Utility of the SENIORS elderly heart failure risk model applied to the RICA registry of acute heart failure. 2015;182:449-53.
116. Martín-Sánchez FJ, Llopis García G, González-Colaço Harmand M, Fernandez Pérez C, González Del Castillo J, Llorens P, et al. La escala Identification of Senior at Risk predice la mortalidad a los 30 días en los pacientes mayores con insuficiencia cardíaca aguda. *Medicina Intensiva.* 2020;44(1):9-17.
117. Álvarez-García J, Salamanca-Bautista P, Ferrero-Gregori A, Montero-Pérez-Barquero M, Puig T, Aramburu-Bodas Ó, et al. Prognostic Impact of Physician Specialty on the Prognosis of Outpatients With Heart Failure: Propensity Matched Analysis of the REDINSCOR and RICA Registries. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2017;70(5):347-54.
118. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction

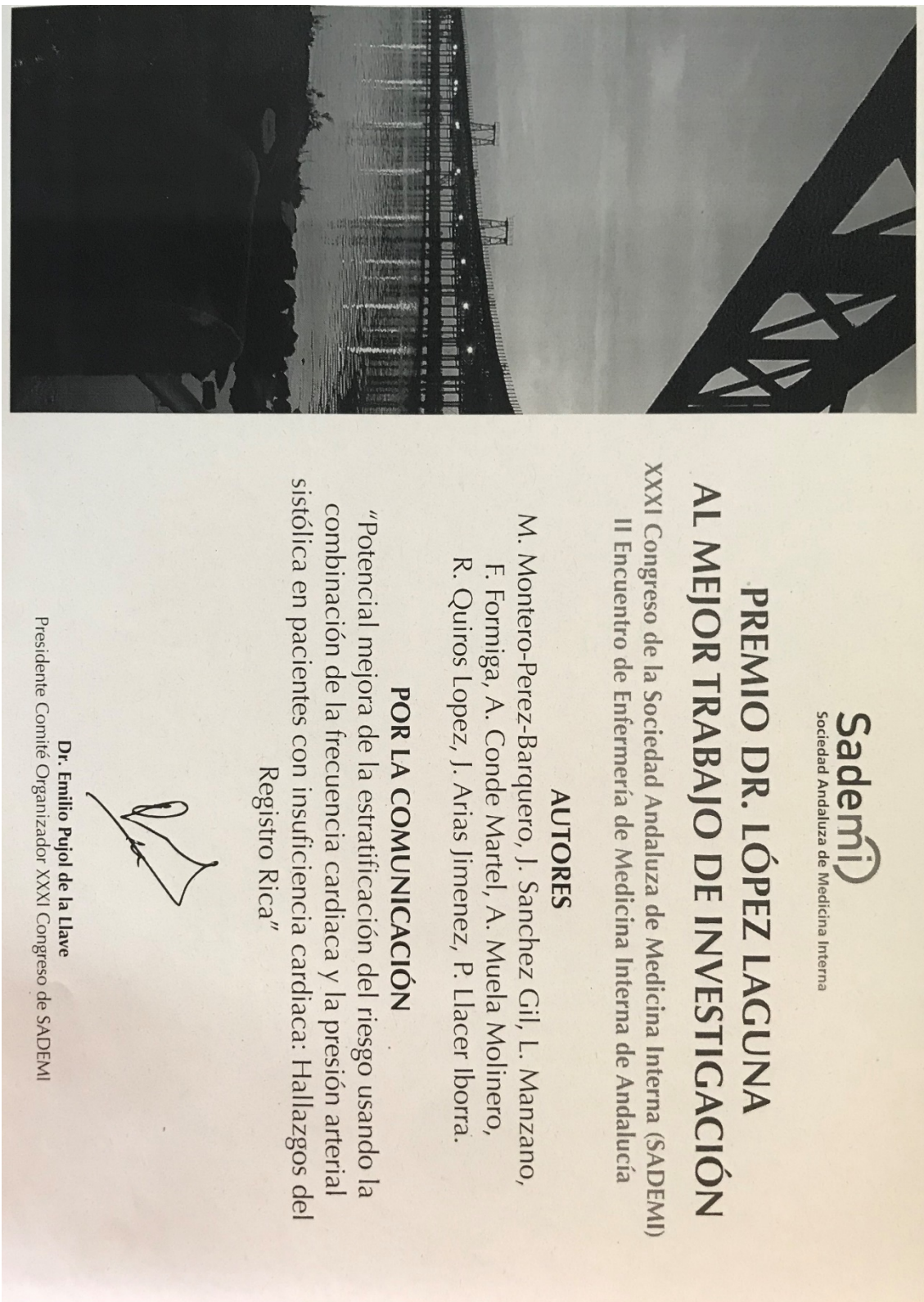
(BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9641):817-21.

119. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(24):2885-96.
120. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
121. Nwabuo CC, Appiah D, Moreira HT, Vasconcellos HD, Aghaji QN, Ambale-Venkatesh B, et al. Temporal Changes in Resting Heart Rate, Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure and Cardiovascular Disease: CARDIA Study. *Am J Med*. 2020.
122. Antonini L, Mollica C, Aspromonte N, Pasceri V, Auriti A, Gonzini L, et al. A simple prognostic index in acute heart failure. *Minerva cardioangiologica*. 2019;67(1):73-8.
123. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. 2009;30(9):1088-96.
124. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Bayes-Genis A, Pascual D, Macaya C, et al. Risk stratification of mortality in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >35%. *The American journal of cardiology*. 2009;103(7):1003-10.
125. Ramírez J, Orini M, Mincholé A, Monasterio V, Cygankiewicz I, Bayés de Luna A, et al. Sudden cardiac death and pump failure death prediction in chronic heart failure by combining ECG and clinical markers in an integrated risk model. *PloS one*. 2017;12(10):e0186152-e.
126. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T, Vázquez R, Delgado J, Pascual-Figal D, et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE. *European journal of heart failure*. 2015;17(8):818-27.
127. Fonarow GC. Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure<SUBTITLE>Classification and Regression Tree Analysis</SUBTITLE>. *JAMA*. 2005;293(5):572.
128. Oh GC, Cho H-J, Lee SE, Kim M-S, Kim J-J, Choi J-O, et al. Management and Prognosis of Heart Failure in Octogenarians: Final Report from the KorAHF Registry. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):501.
129. Peri-Okonny PA, Mi X, Khariton Y, Patel KK, Thomas L, Fonarow GC, et al. Target Doses of Heart Failure Medical Therapy and Blood Pressure: Insights From the CHAMP-HF Registry. *JACC Heart failure*. 2019;7(4):350-8.
130. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, et al. Usefulness of Combined Risk Stratification With Heart Rate and Systolic Blood Pressure in the Management of Chronic Heart Failure. 2013;77(12):2954-62.

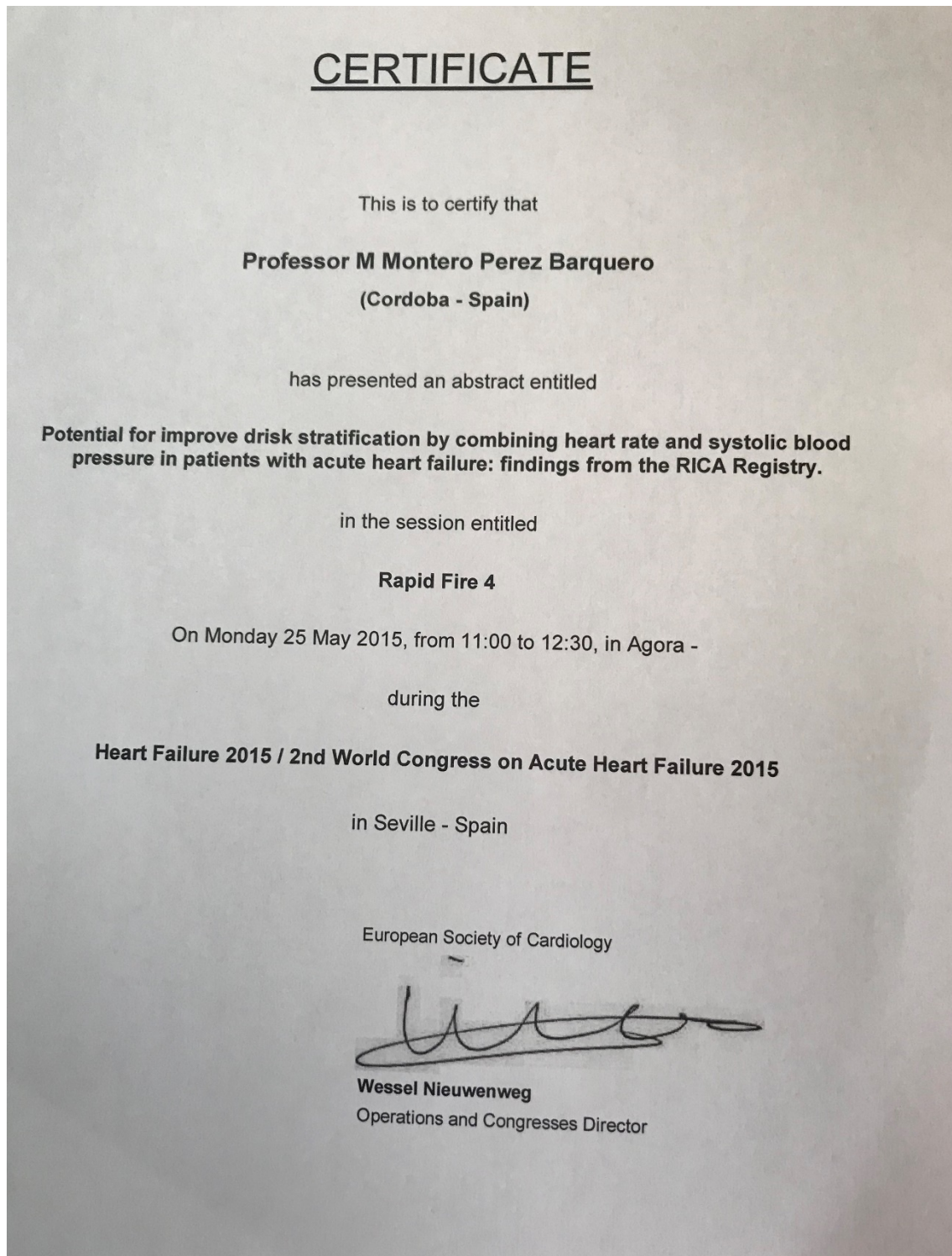
X. ANEXO

10. ANEXO

Premio Dr. Lopez Laguna otorgado por la Sociedad Andaluza de Medicina Interna en 2015



Certificado de presentación de la ponencia “Potential for improve risk stratification by combining heart rate and systolic blood pressure in patients with acute heart failure: findings from the RICA registry” en el **2nd World Congress on Acute Heart Failure**.



Artículo enviado, aceptado y publicado en International Journal of Cardiology en Diciembre de 2016 online (Q1) aunque la edición en papel se publicó en 2017 (Q2).

International Journal of Cardiology 230 (2017) 625–629



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Combining heart rate and systolic blood pressure to improve risk stratification in older patients with heart failure: Findings from the RICA Registry



Justo Sánchez-Gil^a, Luis Manzano^b, Marcus Flather^c, Francesc Formiga^d, Alicia Conde Martel^e, Alberto Muela Molinero^f, Raul Quirós López^g, Jose Luis Arias Jiménez^h, Pau Llácer Iborraⁱ, Juan Ignacio Perez-Calvo^j, Manuel Montero-Pérez-Barquero^{a,*}, on behalf of the RICA investigators

^a Department of Internal Medicine, IMIBIC/Hospital Reina Sofia, University of Córdoba, Spain

^b Heart failure and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, Ramón y Cajal University Hospital, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain

^c Norwich Medical School, University of East Anglia and Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, UK

^d Geriatric Unit, Department of Internal Medicine, IDIBELL, University Hospital of Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^e Department of Internal Medicine, University Hospital Dr Negrín, Las Palmas, De Gran Canaria, Spain

^f Department of Internal Medicine, Hospital de León, León, Spain

^g Department of Internal Medicine, Hospital Costa del Sol, Marbella, Spain

^h Department of Internal Medicine, University Hospital of Virgen Macarena, Sevilla, Spain

ⁱ Department of Internal Medicine, Hospital of Manises, Valencia, Spain

^j Department of Internal Medicine, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 May 2016

Received in revised form 7 November 2016

Accepted 16 December 2016

Available online 27 December 2016

Keywords:

Heart failure

Mortality

Systolic blood pressure

Heart rate

RICA registry

Prognosis

ABSTRACT

Objectives: Heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP) are independent prognostic variables in patients with heart failure (HF). We evaluated if combining HR and SBP could improve prognostic assessment in older patients. **Methods:** Variables associated with all-cause mortality and readmission for HF during 9 months of follow-up were analyzed from the Spanish Heart Failure Registry (RICA). HR and SBP values were stratified in three combined groups.

Results: We evaluated 1551 patients, 82 years and 56% women. Using HR strata of <70 and ≥70 bpm we found mortality rates of 9.8 and 13.6%, respectively (hazard ratio 1.0 and 1.35). For SBP ≥ 140, 120–140 and <120 mm Hg, mortality rates were 8.2, 10.4 and 20.3%, respectively (hazard ratio 1.0, 1.34 and 2.76). Using combined strata of HR < 70 bpm and SBP ≥ 140 mm Hg (*n* = 176; low-risk), HR < 70 and SBP < 140 + HR ≥ 70 and SBP < 120 (*n* = 1089; moderate-risk) and HR ≥ 70 and SBP < 120 (*n* = 286; high-risk) we found mortality rates of 4.5%, 11.0% and 24.0%, respectively. Multivariate Cox regression for all-cause mortality shows for low-, middle- and high-risk groups was 1 (reference), 1.93 (95% CI: 0.93–3.99, *p* = 0.077) and 4.32 (95% CI: 2.04–9.14, *p* < 0.001). BMI, NYHA, MDRD, hypertension and sodium were also independent prognostic factors.

Conclusions: The combination provides better risk discrimination than use of HR and SBP alone and may provide a simple and reliable tool for risk assessment for older HF patients in clinical practice.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Heart failure (HF) is a growing public health problem with high prevalence, morbidity and mortality especially in older patients [1]. A major challenge in the management of HF is the availability of reliable and simple tools that enable patients and physicians to have a realistic expectation of prognosis, and to guide treatment options. A number of risk models have been proposed obtained mostly through observational studies or clinical trials in patients with systolic HF < 70 years [2–8]. We

previously developed a risk model from the SENIORS dataset, based on widely available clinical and laboratory variables to predict prognosis in ambulant HF > 70 years [9], and have recently validated its usefulness in the RICA register of elderly patients with acute HF and mostly preserved ejection fraction [10].

Heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP) are powerful prognostic factors. Increased HR or lower SBP are independently associated with higher risk of morbidity and mortality [11,12]. As HR and SBP are established as important prognostic variables, combining these factors could improve risk assessment compared to using them individually. We assessed the value of the combination of SBP and HR in the prognostic stratification of elderly patients with heart failure in a “real world” clinical setting.

* Corresponding author at: Department of Internal Medicine, IMIBIC/Hospital Reina Sofia, Universidad de Córdoba, Avda. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba, Spain.

E-mail address: fm1mopem@uco.es (M. Montero-Pérez-Barquero).

Combinación de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistólica para mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca: resultados del Registro RICA

626

J. Sánchez-Gil et al. / International Journal of Cardiology 230 (2017) 625–629

2. Methods

Patients were included from the multicentre prospective RICA registry, coordinated by the Working Group of Heart Failure of the Spanish Society of Internal Medicine [12,13]. This registry includes data from public and private hospitals in Spain, and was approved by the Ethics Committee of the Hospital University Reina Sofía in Córdoba. From March 2008 to September 2013, a total of 3054 patients, consecutively admitted to Internal Medicine units with acute decompensated HF from 52 centres, were enrolled. In addition to giving their informed consent, patients were recruited if they were ≥ 50 years old with HF diagnosed according to the criteria of the European Society of Cardiology [14]. Data were collected through a secure website (www.registronica.org). The registry recorded demographic data, blood pressure, heart rate (HR), body weight and height, atrial fibrillation (AF), ejection fraction, co-morbidities, functional status, routine laboratory data, complications during admission and prescriptions at discharge. Follow-up consisted of two mandatory visits scheduled at 3 months and at 1 year, where new hospitalizations or deaths were recorded.

In this analysis we collected baseline information 3 months after discharge for acute HF to avoid clinical instability, and outcomes were evaluated in those patients ≥ 70 years old with at least a follow-up of 12 months from discharge (average of 9 months follow up). Main outcome was all-cause (AC) mortality. Secondary end-points were HF readmission or the composite of AC mortality or HF readmission.

2.1. Statistical analysis

For SBP the cutoffs point were based on the tertiles of the sample (120 and 140 bpm) and in the case of HR the cutoff point resulted to be the same that in the BEAUTIFUL study (70 bpm) [15] to analyse the risk pattern using hazard ratios and 95% confidence intervals (CI). We then combined HR and SBP in three clinically relevant groups: “low-risk” (HR < 70 bpm & SBP ≥ 140 mm Hg), “moderate-risk” (HR < 70 bpm & SBP < 140 mm Hg + HR ≥ 70 bpm & SBP ≥ 120 mm Hg), and “high-risk” (HR ≥ 70 bpm & SBP ≥ 120 mm Hg).

Table 1
Baseline characteristics at 3 months after Hospital discharge in the overall and in the subgroups according strata risk.

Variables	Total (N = 1551)	Low-risk (HR < 70 & SBP ≥ 140) (N = 176)	Moderate-risk (HR < 70 & SBP < 140) + (HR ≥ 70 & SBP ≥ 120) (N = 1089)	High-risk (HR ≥ 70 & SBP < 120) (N = 286)	p-Value
Age, years (M \pm SD)	81.5 \pm 5.5	81.8 \pm 5.6	81.4 \pm 5.4	81.8 \pm 5.9	0.398
Sex, women, n (%)	861 (56%)	93 (53%)	632 (58%)	136 (48%)	0.005
BMI (M \pm SD)	28.4 \pm 6.5	29.0 \pm 5.8	28.6 \pm 6.9	27.2 \pm 5.0	0.002
SBP, mm Hg (M \pm SD)	130.8 \pm 21.1	153.3 \pm 13.3	133.9 \pm 17.9	105.2 \pm 9.2	<0.001
DBP, mm Hg (M \pm SD)	71.5 \pm 12.7	74.9 \pm 11.6	73.1 \pm 12.7	63.1 \pm 9.4	<0.001
HR, bpm/min (M \pm SD)	75.2 \pm 13.7	61.6 \pm 5.9	75.3 \pm 13.3	83.1 \pm 11.9	<0.001
NYHA I, n (%)	206 (13%)	22 (13%)	151 (14%)	33 (12%)	0.545
NYHA II, n (%)	905 (59%)	112 (64%)	647 (60%)	146 (51%)	0.012
NYHA III, n (%)	408 (26%)	36 (20%)	274 (25%)	98 (34%)	0.001
NYHA IV, n (%)	25 (1.6%)	6 (3.4%)	11 (1.0%)	8 (2.8%)	0.014
Etiology					
Ischemic, n (%)	410 (26%)	58 (33%)	272 (25%)	80 (28%)	0.069
Hypertensive, n (%)	630 (41%)	72 (41%)	467 (43%)	91 (32%)	0.003
Valvulopathy, n (%)	285 (18%)	29 (16%)	193 (18%)	63 (22%)	0.196
Others, n (%)	225 (14.5%)	17 (9.7%)	156 (14%)	52 (18%)	0.039
Charlson index (M \pm SD)	2.8 \pm 2.4	2.9 \pm 2.4	2.7 \pm 2.3	2.9 \pm 2.5	0.322
Barthel index (M \pm SD)	83.9 \pm 19.9	84.7 \pm 21.2	84.2 \pm 19.6	82.5 \pm 20.3	0.424
Diabetes, n (%)	663 (43%)	86 (49%)	475 (44%)	102 (36%)	0.012
Hypertension, n (%)	1343 (87%)	158 (90%)	959 (88%)	226 (79%)	<0.001
Prior MI, n (%)	333 (21%)	43 (24%)	220 (20%)	70 (24%)	0.181
COPD, n (%)	395 (26%)	44 (25%)	256 (24%)	95 (33%)	0.004
AF, n (%)	866 (56%)	82 (47%)	605 (56%)	179 (63%)	0.004
LVEF, % (M \pm SD)	51.9 \pm 14.9	52.5 \pm 14.3	52.5 \pm 14.7	49.3 \pm 15.7	0.005
LVEF < 40%, n (%)	322 (21%)	31 (18%)	219 (20%)	72 (26%)	0.093
LVH, n (%)	400 (26%)	50 (30%)	286 (27%)	64 (23%)	0.224
RBBB, n (%)	190 (12%)	23 (13%)	136 (13%)	31 (11%)	0.690
LBBB, n (%)	307 (20%)	33 (19%)	199 (18%)	75 (26%)	0.012
Laboratory (M \pm SD)					
Hemoglobin (mg/dL)	12.4 \pm 3.2	13.0 \pm 8.2	12.3 \pm 1.7	12.5 \pm 1.7	0.057
Creatinine (mg/dL)	1.3 \pm 0.6	1.3 \pm 0.6	1.3 \pm 0.6	1.4 \pm 0.7	0.064
Sodium (mEq/L)	140.0 \pm 4.0	140.8 \pm 3.9	139.9 \pm 3.9	139.6 \pm 4.1	0.006
GFR (mL/min/1.73 m ²)	57.4 \pm 24.0	55.9 \pm 21.5	57.2 \pm 24.1	58.8 \pm 24.9	0.424
GFR < 30, n (%)	83 (5.4%)	11 (6.3%)	56 (5.2%)	16 (5.6%)	0.819
GFR 30–59, n (%)	386 (25%)	51 (29%)	266 (24%)	69 (24%)	0.414
GFR ≥ 60 , n (%)	112 (7.2%)	12 (6.8%)	79 (7.3%)	21 (7.3%)	0.974
BNP (pg/mL), n = 101	655 \pm 935	587 \pm 922	563 \pm 893	974 \pm 1040	0.196
NT-proBNP, n = 350	3.672 \pm 5.822	2.786 \pm 2.863	3.452 \pm 5.233	5.001 \pm 8.458	0.092
Treatment					
Digoxin, n (%)	370 (24%)	36 (20%)	256 (24%)	78 (27%)	0.220
Loop diuretic, n (%)	1366 (88%)	160 (91%)	949 (87%)	257 (90%)	0.211
Beta-blockers, n (%)	859 (55%)	89 (51%)	610 (56%)	160 (56%)	0.394
ACEI, n (%)	698 (45%)	80 (45%)	481 (44%)	137 (48%)	0.524
ARBs, n (%)	459 (30%)	53 (30%)	331 (30%)	75 (26%)	0.383
Anticoagulants direct, n (%)	63 (4.1%)	7 (4.0%)	39 (3.6%)	17 (5.9%)	0.197
Acenocumarol, n (%)	750 (48%)	76 (43%)	526 (48%)	148 (52%)	0.201
Spironolactone, n (%)	420 (27%)	36 (20%)	278 (26%)	106 (37%)	<0.001
CCB, n (%)	294 (19%)	44 (25%)	204 (19%)	46 (16%)	0.056
Readmission after 9 months, n (%)	191 (12%)	21 (12%)	129 (12%)	41 (14%)	0.515
Readmission or mortality at 9 months	360 (23%)	29 (16%)	235 (22%)	96 (34%)	<0.001
Mortality at 9 months	191 (12.3%)	8 (4.5%)	115 (11%)	68 (24%)	<0.001

SD: standard deviation; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; NYHA: New York Heart Association; MI: myocardial infarction; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; AF: atrial fibrillation; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVH: left ventricular hypertrophy; LBBB: left branch bundle block; RBBB: right branch bundle block; GFR: glomerular filtration by MDRD: modification of diet in renal disease; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARBs: angiotensin receptor blockers; CCB: calcium channel-blockers.

SBP < 120 mm Hg). We developed Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazard models to compare risk for each group, both in all patients and those with sinus rhythm. We constructed the following 2 Cox proportional hazard models; a) unadjusted, b) fully adjusted for age, sex, clinical status, comorbidity and medications. We included the following covariates which potentially influence the outcomes: age, sex, SBP, diastolic blood pressure (DBP), HR, NT-proBNP, sodium, beta-blocker, body mass index (BMI), New York Heart Association (NYHA) class, glomerular filtration rate measured by the modification of diet in renal disease (MDRD) formula, diabetes, digoxin, AF, left ventricular ejection fraction (LVEF), acenocumarol and haemoglobin. The multivariate analysis was performed using the stepwise model, selecting those variables with a statistical p significance < 0.10 in the univariate analysis.

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance was defined p -value < 0.05.

3. Results

3.1. Patients

A total of 1551 patients were included with mean age was 82 years and 56% were women. Patients were divided into three groups according to their risk based on the combined HR and SBP groups; low-risk (n : 176) moderate risk (n : 1089) and high-risk (n : 286). At final follow-up 191 patients had died (12.3%), 191 were readmitted (12.0%), and 360 (23%) were readmitted or dead.

Baseline clinical characteristics 3 months after discharge, overall and in the combined HR & SBP strata risk subgroups are shown in Table 1. NYHA III class, AF, NT-proBNP and use of spironolactone were associated with high-risk group, while diabetes, BMI and serum sodium with low-risk group. There were no apparent differences in comorbidities, LVEF and other clinical and biological data.

3.2. Mortality using HR and SBP alone

Using HR strata of < 70 and \geq 70 bpm we found mortality rates of 9.8 and 13.6%, respectively (hazard ratio 1.0 and 1.35). For SBP \geq 140, 120–140 and < 120 mm Hg, mortality rates were 8.2, 10.4 and 20.3% respectively (hazard ratio 1.0, 1.34 and 2.76).

3.3. Mortality in the three risk groups combining HR and SBP

Using combined strata of HR < 70 bpm and SBP \geq 140 mm Hg (n = 176; low risk), HR < 70 and SBP < 140 + HR \geq 70 and SBP < 120 (n = 1089; moderate risk) and HR \geq 70 and SBP < 120 (n = 286; high risk) we found mortality rates of 4.5%, 11.0% and 24.0%, respectively from 3 months to 12 months after discharge (p < 0.001) (Fig. 1, Table 2). (See Table 3.)

Multivariate Cox regression for all-cause mortality shows for low-, middle- and high-risk groups was 1 (reference), 1.93 (95% CI: 0.93–3.99, p = 0.077) and 4.32 (95% CI: 2.04–9.14, p < 0.001). BMI, NYHA, MDRD, hypertension and sodium were also independent prognostic factors.

There were no significant differences in readmission rates in the three groups. For the composite outcome of HF readmission or AC mortality, rates were 16%, 22% and 34% in the low-, moderate- and high-risk groups, respectively (p < 0.001), driven by differences in AC mortality (data not shown).

3.4. Mortality in the risk groups combining HR and SBP in patients with sinus rhythm

Sinus rhythm was observed in 540 patients (35% of total) with an overall mortality of 12%. In the low-, moderate- and high-risk groups mortality rates were 2.6%, 10% and 29% (hazard ratio 1.0, 4.0 and 15.9, respectively (p < 0.001; Fig. 2). The sinus rhythm group had similar results to the overall group for readmission and composite of readmission or AC mortality (data not shown).

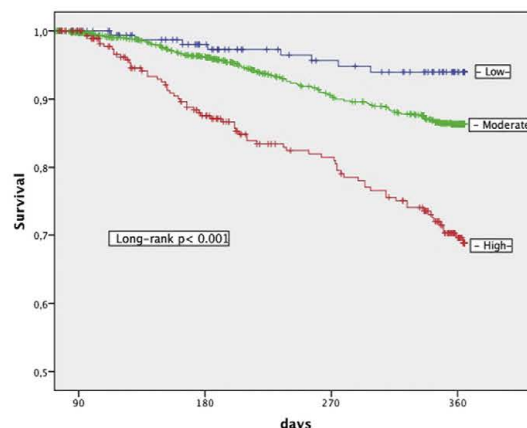


Fig. 1. Kaplan-Meier curve for all cause mortality in the whole low-risk (HR < 70 bpm & SBP < 140 mm Hg), moderate-risk (HR 70–80 bpm & SBP 140–120 mm Hg), and high-risk groups (HR \geq 80 bpm and SBP < 120 mm Hg); HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure.

4. Discussion

This is the first analysis combining information about HR and SBP in elderly patients with HF and a great percentage with preserved systolic function and atrial fibrillation, showing an improved ability to distinguish low-, moderate- and high-risk groups for all-cause mortality, compared to each one alone. Our cohort included elderly HF patients with high rates of AF and preserved ejection fraction, receiving treatments similar to other “real world” registries [16,17]. The simplicity of this risk model could make it easier to translate into clinical practice than more complex models.

Our findings are consistent with another publication combining HR and SBP to predict mortality in HF but this was in a younger cohort (mean age 68) and sinus rhythm [17]. We provide further evidence showing that the prognostic value of combining HR and SBP is also applicable to older patients with mixed sinus rhythm and AF.

Previous studies have demonstrated the relationship of increased HR with adverse outcomes in HF [11]. The mechanisms are not entirely clear but it is possible that tachycardia with reduced myocardial contractility leads to deteriorating cardiac output. It is possible that the adverse effects of faster HR is different in sinus rhythm vs AF. In line with this, a meta-analysis of individual patients data of beta-blockers in HF has shown a lack of benefit of beta blockers in patients with AF [18]. Our study supports this finding, since the gradation of mortality risk was higher in patients with sinus rhythm.

Table 2
All-cause mortality for different combinations of SBP and HR during nine months of follow-up.

	SBP (<120 mm Hg)	SBP (120–140 mm Hg)	SBP (\geq 140 mm Hg)
HR (<70 bpm)	12.9% Moderate-risk group (n = 132)	12.3% Moderate-risk group (n = 204)	4.5% Low-risk group (n = 176)
HR (\geq 70 bpm)	23.8% High-risk group (n = 286)	9.5% Moderate-risk group (n = 380)	9.9% Moderate-risk group (n = 373)

SBP: systolic blood pressure; HR: heart rate. BPM: beats per minute.

Table 3

Univariate and multivariate analysis. Proportional hazards model: all-cause mortality at 9 months.

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p-Value	HR (95% CI)	p-Value
Low-risk group ^a	1 (ref.)		1 (ref.)	
Moderate-risk group ^b	2.29 (1.12–4.69)	0.023	1.93 (0.93–3.99)	0.077
High-risk group ^c	5.76 (2.77–11.99)	<0.001	4.32 (2.04–9.14)	<0.001
Age	1.05 (1.02–1.08)	<0.001		
Beta blocker	0.71 (0.54–0.95)	0.019		
BMI	0.93 (0.91–0.96)	<0.001	0.92 (0.89–0.95)	<0.001
NYHA II	0.43 (0.32–0.58)	<0.001		
NYHA III	2.56 (1.93–3.40)	<0.001	2.67 (1.94–3.68)	<0.001
NYHA IV	7.72 (4.39–13.58)	<0.001	16.78 (9.03–31.17)	<0.001
DBP	0.98 (0.97–0.99)	<0.001		
MDRD	0.98 (0.98–0.99)	<0.001	0.99 (0.98–1.00)	<0.001
Diabetes	1.07 (0.80–1.42)	0.648		
Digoxin	1.27 (0.93–1.74)	0.131		
AF	0.91 (0.68–1.21)	0.500		
Sex (man)	1.28 (0.97–1.70)	0.086		
LVEF < 40%	1.43 (1.04–1.96)	0.029		
Anticoagulation	0.72 (0.27–1.94)	0.518		
Hemoglobin	0.81 (0.74–0.88)	<0.001		
Hypertension	1.51 (0.92–2.49)	0.104		
Sodium	0.91 (0.88–0.94)	<0.001	0.92 (0.90–0.95)	<0.001
CCB	0.95 (0.66–1.38)	0.804		

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; NYHA: New York Heart Association; MDRD: modification of diet in renal disease; AF: atrial fibrillation; LVEF: left ventricular ejection fraction; CCB: calcium channel-blockers.

^a Heart rate < 70 bpm and systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg.

^b Heart rate < 70 bpm & systolic blood pressure < 140 mm Hg and heart rate ≥ 70 bpm & systolic blood pressure ≥ 120 mm Hg.

^c Heart rate ≥ 70 bpm and systolic blood pressure < 120 mm Hg.

Lower blood pressure has been also established as an adverse prognostic factor in HF [12,19]. A plausible explanation could be poor tissue perfusion associated with impaired heart function and a worse prognosis.

In general established risk factors tracked the risk stratification gradient for HR and SBP except for diabetes and high BMI which were more frequent in the lower risk group which is different to previous observations [20–22]. High BMI is associated with a better prognosis in HF, and is also associated with diabetes and this may partially explain this observation [23].

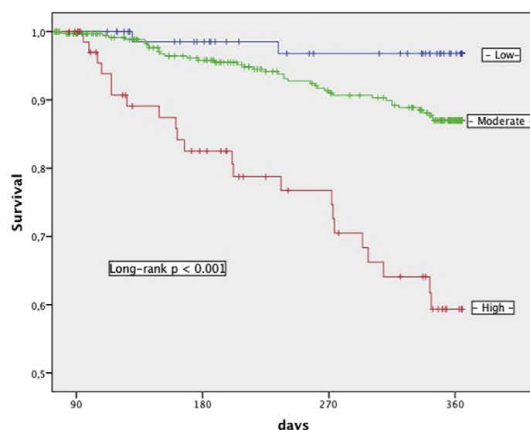


Fig. 2. Kaplan-Meier curve for all cause mortality in patients with sinus rhythm; low-risk group (HR < 70 bpm & SBP > 140 mm Hg), moderate-risk group (HR 70–80 bpm & SBP 140–120 mm Hg), and high-risk group (HR > 80 bpm and SBP < 120 mm Hg). HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure.

Several risk models in HF have been developed and validated, using data from observational studies and clinical trials, but these have mostly included patients younger than 70 years with systolic dysfunction [24–26]. Since HF is a disease predominantly affecting the elderly, it would be of importance to have a risk stratification tool specific for this patient population. Using the SENIORS cohort, we generate a risk model with a number of clinical and laboratory variables in stable HF patients older than 70 years, that was validate in another RICA registry study [9,10,27]. Our study using combining only two variables, HR and SBP, might add value because it is simpler to use in clinical practice.

4.1. Limitations

The aim was to include HF patients admitted to general internal medicine wards but some of the sicker patients were unable to give consent which could have introduced a selection bias. The moderate-risk group is much larger than the lower and high risk groups, but we did not think that it could have significantly influence the results. The HR and SBP thresholds for each group were selected, arbitrarily, based on previous studies, however they work well in our analysis. Finally we have not performed an internal validation exercise e.g. partitioning the cohort into derivation and validation sample. Previous experience shows that this approach overestimates the validity of a risk prediction model and the only reliable way to test the usefulness of the model is to apply it to a separate cohort ideally prospectively [9].

5. Conclusions

These results suggest that an approach of combining HR and SBP may provide a simple and reliable clinical tool for mortality risk assessment in HF that could be used in clinical practice in elderly patients. This approach could also be tested in other cohorts and against existing risk models.

Conflict of interest

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge all investigators who form part of the RICA Registry. We would like to thank RICA's Registry Coordinating Center "S&H Medical Science Service" for their quality control data, logistic support, and administrative work and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma de Madrid and Statistical Advisor S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Appendix A. RICA Registry members

Aramburu O, Arévalo-Lorido JC, Arias JL, Casado J, Cerqueiro JM, Conde A, Díez-Manglano J, Formiga F, González-Franco A, Guisado E, Ilácer P, López-Castellanos G, Manzano I, Martín-Ezquerro A, Montero-Pérez-Barquero M, Muela A, Quirós R, Ruiz-Ortega R, Salamanca MP, Sánchez-Moruno M, Serrado A, and Trullàs JC.

References

- [1] S.M. Anguita, M.G. Crespo Leiro, E. De Teresa Galván, N.M. Jiménez, L. Alonso-Pulpon, G.J. Muniz, Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. Rev. Esp. Cardiol. 61 (2008) 1041–1049.
- [2] C.V. Bourantas, H.P. Loh, T. Bragadeesh, A.S. Rigby, E.I. Lukaschuk, S. Garg, A.C. Tweddell, F.M. Alamgir, N.P. Nikitin, A.L. Clark, J.C. Cleland, Relationship between right ventricular volumes measured by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in patients with chronic heart failure, Eur. J. Heart Fail. 13 (2011) 52–60.

- [3] R. Vazquez, A. Bayes-Genis, I. Cygankiewicz, D. Pascual-Figal, L. Grigorian-Shamagian, R. Pavon, J.R. Gonzalez-Juanatey, J.M. Cubero, L. Pastor, J. Ordóñez-Llanos, J. Cinca, A.B. de Luna, The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure, *Eur. Heart J.* 30 (2009) 1088–1096.
- [4] P. Jong, E. Vowinkel, P.P. Liu, Y. Gong, J.V. Tu, Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study, *Arch. Intern. Med.* 162 (2002) 1689–1694.
- [5] A.P. Kalogeropoulos, V.V. Georgiopoulou, G. Giamouzis, A.L. Smith, S.A. Agha, S. Waheed, S. Laskar, J. Puskas, S. Dunbar, D. Vega, W.C. Levy, J. Butler, Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 53 (2009) 334–342.
- [6] W.C. Levy, D. Mozaffarian, D.T. Linker, D.J. Farrar, L.W. Miller, Can the Seattle Heart Failure Model be used to risk-stratify heart failure patients for potential left ventricular assist device therapy? *J. Heart Lung Transplant.* 28 (2009) 231–236.
- [7] H.T. May, B.D. Horne, W.C. Levy, A.G. Kfoury, K.D. Rasmussen, D.T. Linker, D. Mozaffarian, J.L. Anderson, D.G. Renlund, Validation of the Seattle Heart Failure Model in a community-based heart failure population and enhancement by adding B-type natriuretic peptide, *Am. J. Cardiol.* 100 (2007) 697–700.
- [8] P. Velavan, N.K. Khan, K. Goode, A.S. Rigby, P.H. Loh, M. Komajda, F. Follath, K. Swedberg, H. Madeira, J.G. Cleland, Predictors of short term mortality in heart failure – insights from the Euro Heart Failure survey, *Int. J. Cardiol.* 138 (2010) 63–69.
- [9] L. Manzano, D. Babalis, M. Roughton, M. Shibata, S.D. Anker, S. Ghio, D.J. van Veldhuisen, A. Cohen-Solal, A.J. Coats, P.P. Poole-Wilson, M.D. Flather, SENIORS Investigators, Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure, *Eur. J. Heart Fail.* 13 (2011) 528–536.
- [10] M. Montero-Pérez-Barquero, L. Manzano, F. Formiga, M. Roughton, A. Coats, F. Rodríguez-Artalejo, J. Díez-Manglano, P. Bettencourt, P. Ujaer, M. Flather, RICA investigators, Utility of the SENIORS elderly heart failure risk model applied to the RICA registry of acute heart failure, *Int. J. Cardiol.* 182 (2015) 449–453.
- [11] M. Böhm, K. Swedberg, M. Komajda, J.S. Borer, I. Ford, A. Dubost-Brama, G. Lerebours, L. Tavazzi, S.H.I.F.T. Investigators, Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 376 (2010) 886–894.
- [12] J.I. Pérez-Calvo, M. Montero-Pérez-Barquero, M. Camafort-Babikowski, P. Conthe-Gutiérrez, F. Formiga, O. Aramburu-Bodas, J.M. Romero-Requena, RICA Investigators, Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure, *Q. J. Med.* 104 (2011) 325–333.
- [13] A. González-García, M. Montero-Pérez-Barquero, F. Formiga, J.R. González-Juanatey, M.A. Quesada, F. Epelde, R. Orpesa, J. Díez-Manglano, J.M. Cerqueiro, L. Manzano, RICA registry investigators, Has beta-blocker use increased in patients with heart failure in internal medicine settings? Prognostic implications: RICA registry, *Rev. Esp. Cardiol.* 67 (2014) 196–202.
- [14] K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, M.M. J.P. Ponikowski, P.A. Poole-Wilson, A. Strömberg, D.J. van Veldhuisen, D. Atar, A.W. Hoes, A. Keren, A. Mebazaa, M. Nieminen, K. Swedberg, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology, *Eur. J. Heart Fail.* 10 (2008) 933–989.
- [15] K. Fox, I. Ford, P.G. Steg, M. Tendera, M. Robertson, R. Ferrari, on behalf of the BEAUTIFUL investigators, Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and leftventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial, *Lancet* 372 (2008) 817–821.
- [16] K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm, J.S. Borer, I. Ford, A. Dubost-Brama, G. Lerebours, L. Tavazzi, S.H.I.F.T. Investigators, Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study, *Lancet* 376 (2010) 875–885.
- [17] M. Miura, Y. Sakata, S. Miyata, K. Nochioka, T. Takada, S. Tadaki, J. Takahashi, N. Shiba, H. Shimokawa, CHART-2 Investigators, Usefulness of combined risk stratification with heart rate and systolic blood pressure in the management of chronic heart failure, *Circ. J.* 77 (2013) 2954–2962.
- [18] D. Kotecha, J. Holmes, H. Krum, D.G. Altman, L. Manzano, J.G.F. Cleland, G.Y.H. Lip, A.J.S. Coats, B. Andersson, P. Kirchhof, T.G. von Lueder, H. Wedel, G. Rosano, M.C. Shibata, A. Rigby, M.D. Flather, on behalf of the Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group, Efficacy of beta-blockers in heart failure patients with atrial fibrillation compared to sinus rhythm: an individual patient data meta-analysis, *Lancet* 384 (2014) 2235–2243.
- [19] M. Montero-Pérez-Barquero, M. Flather, M. Roughton, A. Coats, M. Böhm, D.J. Van Veldhuisen, D. Babalis, A. Cohen Solal, L. Manzano, Influence of systolic blood pressure on clinical outcomes in elderly heart failure patients treated with nebivolol: data from the SENIORS trial, *16* (2014) 1009–1015.
- [20] E.S. Huang, N. Laiteerapong, J.Y. Liu, P.M. John, H.H. Moffet, A.J. Karter, Rates of complications and mortality in older diabetes patients: the diabetes and aging study, *JAMA Intern. Med.* 174 (2014) 251–258.
- [21] R.M. Cubbon, A. Woolston, B. Adams, C.P. Gale, M.S. Gilthorpe, P.D. Baxter, L.C. Kearney, B. Mercer, A. Rajwani, P.D. Batin, M. Kahn, R.J. Sapsford, K.K. Witte, M.T. Kearney, Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalization, *Heart* 100 (2014) 923–929.
- [22] M.R. MacDonald, P.S. Jhund, M.C. Petrie, J.D. Lewsey, N.M. Hawkins, S. Bhagra, N. Munoz, F. Varyani, A. Redpath, J. Chalmers, K. MacIntyre, J.J. McMurray, Discordant short- and long-term outcomes associated with diabetes in patients with heart failure: importance of age and sex: a population study of 5.1 million people in Scotland, *Circ. Heart Fail.* 4 (2008) 234–241.
- [23] J.C. Trullas, F. Formiga, M. Montero, A. Conde, J. Casado, F.J. Carrasco, J. Díez, L.M. Ceresuela, R.I.C.A. Grupo, Paradox of obesity in heart failure: results from the Spanish RICA Registry, *Med. Clin. (Barc.)* 137 (2011) 671–677.
- [24] A. Ferrero-Gregori, J. Álvarez-García, E. Solé González, S. Mirabet Pérez, J. Cinca, E. Roig, investigators of the Spanish Heart Failure Network (REDINSCOR), Prospective Validation of the Redin-SCORE to Predict the Risk of Rehospitalization for Heart Failure in a Contemporary Cohort of Outpatients, *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)* 69 (2016) 1224–1225.
- [25] A.P. Kalogeropoulos, V.V. Georgiopoulou, G. Giamouzis, A.S.A. Smith, S. Waheed, S. Laskar, J. Puskas, S. Dunbar, D. Vega, W.C. Levy, J. Butler, Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 53 (2009) 334–342.
- [26] Y. Shiraiishi, M. Sawano, T. Kohno, T. Nishiyama, Y. Maekawa, M. Sano, K. Fukuda, S. Kohsaka, Validation of the Seattle Heart Failure Model in Japanese heart failure patients, *Int. J. Cardiol.* 203 (2016) 87–89.
- [27] M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats, D.J. Van Veldhuisen, A. Parkhomenko, J. Borbola, A. Cohen-Solal, D. Dumitrascu, R. Ferrari, P. Lechat, J. Soler-Soler, L. Tavazzi, L. Spinarova, J. Toman, M. Böhm, S.D. Anker, S.G. Thompson, P.A. Poole-Wilson, SENIORS Investigators, Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS), *Eur. Heart J.* 26 (2005) 215–225.

